



Vulva-Vajina Kanserlerinde PET/BT Görüntüleme

PET/CT Imaging in Patients with Vulvar and Vaginal Cancer

Emine Göknur Işık

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Vulva ve vajina kanserleri jinekolojik maligniteler içerisinde oldukça düşük bir oranda, çoğunlukla postmenopozal dönemde ve ileri yaşta görülmektedir. Birçok alt tipi insan papilloma virüs (HPV) ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte standart bir tarama testi yoktur ve genellikle semptomatik hale geldiğinde tanı konulmaktadır. Evreleme tedavi planı açısından önemlidir. Tedavide erken evrede cerrahi ilk tercihtir; ancak lokal ileri ve metastatik hastalıkta kemoterapi ve/veya radyoterapi kombinasyonları kullanılır. F-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) primer tümörü belirlemekle birlikte lenf nodu ve uzak metastazi göstermede diğer görüntüleme yöntemlerine göre oldukça başarılıdır. Görüntülemeye özellikle lenf nodlarında pozitiflik saptanması durumunda tedavi kararı tamamen değişebilmektedir. Buna rağmen yanlış pozitiflikleri de göz ardı etmemek gerekir. Vulva kanserlerinde nispeten daha fazla sayıda çalışma olmakla birlikte vajinal kanserlerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu derlemede vulva ve vajina kanserlerinde görüntülemeye PET/BT'nin katkıları ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: Vulva kanseri, vajina kanseri, jinekolojik kanserler, PET/BT

Abstract

Vulva and vagina cancers are seen at a very low rate among gynecological malignancies. They mostly appear in the postmenopausal period and in advanced age. Although many subtypes have been associated with HPV, there is no standard screening test and patients are usually diagnosed when become symptomatic. Staging is important for the treatment plan. Surgery is the first choice in the early stage, but combinations of chemotherapy and/or radiotherapy are used in locally advanced and metastatic diseases. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) not only detects the primary tumor, but also it is quite successful in showing lymph nodes and distant metastasis compared to other imaging methods. PET positivity can completely change the treatment decision be guided to primary chemoradiotherapy by avoiding surgery if positive nodes are detected due to its high specificity. However, false positive findings should not be ignored. Also, there are relatively rare studies in two groups of cancer, it is seen that more studies are needed in especially vaginal cancers. In this review, the contributions of PET/CT in the imaging of vulvar and vaginal cancers will be discussed.

Keywords: Vulva cancer, vaginal cancer, gynecological cancers, PET/CT

Giriş

Vulva ve vajina kanserleri jinekolojik kanserlerin %1'i gibi oldukça küçük bir kısmını oluşturmaktadır (1). Her iki kanser grubunda olguların en az %80'inde bildirilen histopatolojik alt tip skuamöz hücreli kanserlerdir (SCC). Nadir görülen kanserler olmaları nedeniyle literatürde F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron

emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte tümör evrelemesinde ve tedavi yönetiminin doğru bir şekilde yapılmasında klinik pratiğe ciddi katkı sağladığı gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada hasta yönetiminde %36, prognostik etki belirlemede %51 oranında bir değişime neden olduğu görülmüştür (2). Bununla birlikte yanlış pozitiflik ve uzak metastaz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğretim Üyesi Emine Göknur Işık, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: egoknur@istanbul.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3786-8052

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

bulgularının da nadir olmaması nedeniyle PET/BT bulgularının dikkatli yorumlanması gerekmektedir (3). Bu derlemede F-18 FDG PET/BT'nin vulva ve vajina kanserlerindeki rolü tartışılmaktadır.

Vulva Kanseri

Vulva kanseri %4 gibi bir oranla nadir görülen jinekolojik malignitelerdendir. Tüm kanserler arasında görülme oranı ise %0,6 olarak bildirilmiştir (4). Vulva kanserinin en yaygın bilinen beş alt tipi vardır: SCC (olguların %95'ini oluşturur), adenokarsinom, melanoma (2. en sık vulva kanser nedeni), sarkom ve bazal hücreli karsinom.

Genellikle postmenapozal dönemde ve ileri yaş kadınlarda görülmekte olup, yavaş büyüyen ve bölgesel yayılım yapan kanserlerdir. Vulvanın preinvaziv kanseri serviks kanserinde olduğu gibi vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) I: hafif displazi; VIN II: orta displazi ve VIN III: şiddetli displazi şeklinde sınıflandırılır. Karsinoma *in situ* evresi (VIN III) yıllarca sessiz kalabilir (5). Lezyonun konumu nedeniyle erken teşhis invaziv evreye geçmeden tedavi edilmesine olanak sağlayabilmektedir. VIN lezyonu bulunan kadınların %50'si asemptomatiktir. Diğer yarısı ise vulvada kaşıntı, yanma şikayetleri ile kliniğe başvurmakta ya da bir lezyonun bulunmasından şikayet edebilmektedir. Daha az görülen semptomlar vulvada kanama, akıntı ya da dizüridir (5,6).

Vulva kanserleri insan papilloma virüs (HPV) ilişkili ve HPV ilişkisiz olarak iki gruba ayrılabilir. HPV ilişkili olanlar kanserlerin %57'sini oluşturur. SCC özellikle HPV 16 ve HPV 18 ile ilişkilidir. Özellikle bir etiyolojik faktör olmamakla birlikte ileri yaş, postmenopozal dönemde görülen kronik östrojen eksikliğine bağlı oluşan vulva distrofisi, kronik tahriş, HPV, sigara, çok eşli cinsel yaşam, immün supresyon risk faktörleri arasında sayılabilir. HPV ilişkisiz olanlarda ise liken skleroz risk faktörü olarak sayılabilir (7).

Lezyonların %70'i labia majörden köken alır, bunu sırasıyla labia minör, perine, klitoris ve mons pubis takip eder. Lokal yayılım genellikle vajina, üretra ve anüse doğru olmaktadır. Yaygın lenfatik ağ nedeniyle bölgesel yayılım en yakın lenf nodları olan ipsilateral inguinal bölgeye, daha sonra pelvik lenf nodlarıdır. Orta hattı veya klitoris geçen tümörlerde bilateral inguinal lenf nodlarına yayılım görülebilmektedir. Primer tümör boyutu küçük olsa dahi lenf nodu yayılımı çok yüksek olabilen vulva tümörlerinde, 5 mm'nin altındaki tümörlerde dahi %20 oranında lenf nodu metastazı görülebilmektedir (8). Evreleme sistemi olarak FIGO

sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sınıflama tümör boyutu, invazyon derinliği, tümör yaygınlığı, inguinal ve pelvik lenf nodu durumu dikkate alınarak yapılmaktadır. Lenf nodu metastazı vulva kanseri için en önemli prognostik faktördür. Inguinal lenf nodu metastazı varlığı tümör evrelemesini Evre 1'den Evre 3'e yükseltmektedir. Pelvik lenf nodu tutulumu ise evre IVB, uzak metastaz olarak yorumlanmaktadır. Beş yıllık sağkalım evre I ve II'de %86 iken, evre III ve IVA'de %57 ve metastatik hastada (evre IVB) %17 olarak bildirilmektedir (9). Uzak metastazı nadir olmakla birlikte hematogen yol ile akciğerlerde görülmektedir.

Tedavide ilk tercih T1 ve T2 tümörlerde radikal geniş eksizyon ve inguinal lenf nodlarının diseksiyonudur. Lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi diseksiyonda tanısal doğruluğu artıran yöntemlerdir (Bkz; Jinekolojik Kanselerde Sentinel Lenf Nodu Haritalama). Vulva kanserinde lenf nodu haritalaması (radyonüklid lenfosintigrafi) lenfödem, yara yeri açılması gibi lenfadenektominin yarattığı komplikasyonlardan kaçınmak için tercih edilen bir yöntemdir. 4 cm'den küçük tek taraflı tümör ve klinik olarak NO hastalarda tercih edilir. Sentinel lenf nodu (SLN) yapılan ve cerrahisi buna göre düzenlenen olguların uzun dönem takiplerinde komplet lenfadenektomi olgularına göre toplam yaşam süresi aynı iken, postoperatif ve uzun dönem komplikasyonlarda ortalama 2/3 oranında bir azalma izlenmiştir. Lenf nodu metastazı bulunan hastalarda bölgesel hastalık kontrolünü sağlamada post-op RT tedavisi sağkalıma katkı sağlamaktadır (5).

Uzak metastazlarda SCC'lere etki ettiği bilinen cisplatin, metotreksat, siklofosamid, bleomisin ve mitomisin C gibi kemoteröpatikler tercih edilmektedir. Ayrıca yeni biyolojik ajanlar olan tirozin kinaz inhibitörleri (gefitinib ve erlotinib) tedavide kullanılabilir. Gefitinib'in trastuzumab ile kombine kullanıldığı bir çalışmada insan vulva kanseri hücresinde radyosensitiviteyi artırdığı gösterilmiştir (10).

Hastalığın standart bir tarama testi yoktur. Tarama PAP smear test ve fizik muayene ile yapılabilir. Ancak tümör tespit edildikten sonra tümör yayılımını değerlendirmek ve evreleme amaçlı görüntüleme yapılmalıdır. MR tümör boyutu ve yayılımı değerlendirmede yumuşak doku rezolüsyonunun yüksek olması nedeniyle tercih edilebilir. PET/BT görüntülemenin lenf nodu metastazında duyarlılığı düşük olmakla birlikte uzak metastaz değerlendirilmesinde negatif öngörü değerinin (NÖD) yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (3,11). F-18 FDG PET/BT'nin primer tümör belirlemede duyarlılığı konvansiyonel radyolojik yöntemlere göre düşük

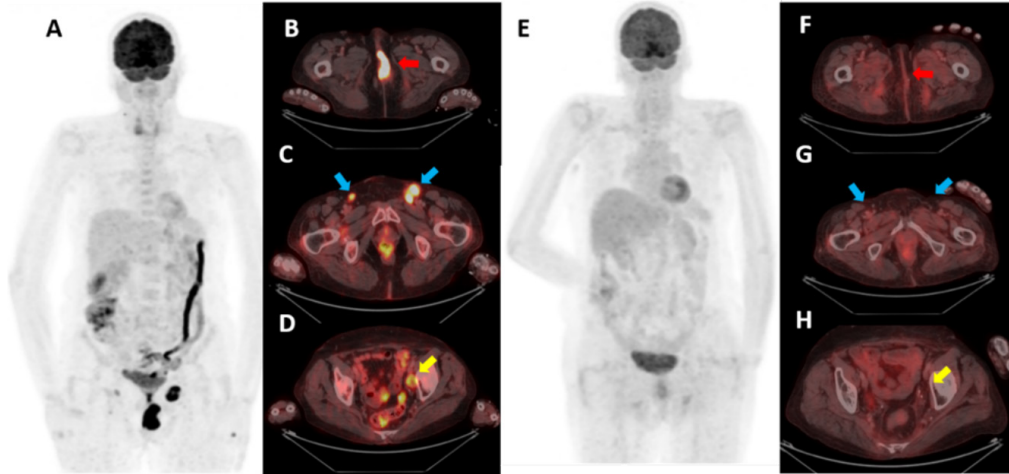
olmakla birlikte lenf nodlarının değerlendirilmesinde özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle tedavi yönetiminde -morbiditesi yüksek olabilecek cerrahi işlemler ya da kemo-radyoterapi kararının belirlenmesinde- önemli rol oynar (Şekil 1). Preoperatif negatif PET/BT bulgularının lenf nodu ve uzak metastazı dışlayabildiği için daha az invazif cerrahi gereken hastaları seçebildiği gösterilmiştir (12). Bu nedenle lokal ileri ve invazif tümörlerin evrelemede öncelikle tercih edilmelidir. F-18 FDG PET/BT ile primer tümörün SCC olması durumunda duyarlılık %100 olarak bildirilirken bu oran SCC dışı patolojilerde %60'lara düşmektedir (13). Özellikle vulva depositlerinin tespitinde -fizik muayenede deposit göstergesi olmamasına rağmen- primer tümörü saptamada daha duyarlıdır. Ancak PET öncesi yapılan biyopsi ya da tıbbi cerrahi prosedürler ve üriner kontaminasyonun yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gibi primer tümörü de gizleyebileceği akılda tutulmalıdır. Yanlış negatif sonuçlar ise nodal mikrometastazlar ya da nekrozdan kaynaklanabilmektedir (12). Cohn ve ark.'nın (14) yaptıkları 15 hastanın değerlendirildiği çalışmada vulvar SCC saptanan en az 2 cm büyüklüğünde ve en az 1 mm invazyonu olan hastaların 6'sında pozitif görüntüleme verisi elde edilmiş ve yalnızca bir hasta

yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. Lokal lenf nodu evrelemede hasta bazlı analizde duyarlılık %80, özgüllük %90, pozitif öngörü değeri (PÖD) %80, NÖD %90 olarak bildirilmiştir (14). Başka bir çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin vulva kanseri ağırlıklı vulva ve vajina kanserlerini içeren bir seride hastalığın yaygınlığını belirlemede, doğru evrelemeye ve yeniden evrelemeye katkıda bulunmada yararlı bir görüntüleme modalitesi olabileceği gösterilmiştir (15). Kamran ve ark. (11) yaptıkları bir çalışmada vulva kanserinde evrelemede duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %50, %100, %100, %57 ve %70 olarak tanımlamışlardır. PET/BT'nin yüksek PÖD nedeniyle ileri evre hastalıkta tedavi planı belirlemek için kullanılabileceğini ancak düşük duyarlılığı nedeniyle lenf nodu evrelemesi için uygun olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte Garganese ve ark.'nın (16) yaptığı başka bir çalışmada SLN için uygun olmayan ve klinik olarak NO kabul edilen 47 hastada inguinal bölge metastazlarını tespit etmede PET/BT'nin duyarlılığı %56, özgüllüğü %88, NÖD %93 ve PÖD %38 olarak bulunmuştur. Collarino ve ark. (17) ise evreleme hastalarında PET/BT'nin lenf nodu metastazı saptamada duyarlılığını %95, özgüllüğünü %75 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca 3. saatte alınan geç görüntülemenin duyarlılık ve

Tablo 1. Vulva kanserinde revize edilmiş (2021) FIGO sınıflaması

Evre	Tanımlama ve TNM sınıflaması	5 yıllık sağkalım
Evre I	Vulva ya da perinede yerleşimli <2 cm lezyon (T1), Lenf nodu metastazı yok (N0)	%78
Evre I A	≤2 cm lezyon vulva ya da perinede yerleşimli ancak ≤1 mm stromal invazyon mevcut Lenf nodu metastazı yok (N0)	
Evre I B	2 cm'den küçük lezyon vulva ya da perinede yerleşimli ancak >1 mm stromal invazyon mevcut Lenf nodu metastazı yok (N0)	
Evre II	2 cm'den büyük vulva ya da perinede yerleşimli lezyon (T2) Lenf nodu metastazı yok (N0)	%58
Evre III	Herhangi bir boyutta tümör, alt üretra veya vajina veya anüs tutulumu (T3) veya ipsilateral lenf nodu metastazı (N1)	%43
Evre III A	Üst üçte ikisine hastalık yayılımı olan herhangi bir boyuttaki tümör üretra, vajinanın üst üçte ikisi, mesane mukozası, rektal mukoza veya bölgesel lenf nodu metastazı ≤5 mm	
Evre III B	Bölgesel lenf nodu metastazı >5 mm	
Evre III C	Ekstrakapsüler yayımlı bölgesel lenf düğümü metastazları	
Evre IV A	Üst üretra mesane mukozası, rektal mukoza, pelvik kemik tutulumlarından biri olması (T4), Bilateral bölgesel lenf nodu tutulumu (N2)	%13
Evre IV B	Pelvik lenf nodları da dahil olmak üzere herhangi bir uzak metastaz olması (M1)	

T1: Vulva ile sınırlı, T2: Bitişik perineal yapılarla genişleme ± pozitif inguinal lenf nodları, T3: Herhangi birine yayılma: Üretra, vajina, mesane, rektum, pelvik kemik
N0: Nodal metastaz yok, N1: 1 lenf nodu met ≥5 mm veya en fazla 2 lenf nodu mets <5 mm, N2: ≥2 lenf nodu mets ≥5 mm veya ≥3 lenf nodu mets <5 mm, N3: Sabit veya ülsere bölgesel lenf düğümleri, M0: uzak metastaz yok, M1: Uzak metastaz (pelvik lenf nodu metastazları dahil)



Şekil 1. Postmenopozal dönemde, 74 yaşında kadın hasta, kaşıntı ve karın ağrısı şikayeti ile yapılan tetkiklerinde vulva kanseri saptanmış olup evreleme amacı ile yapılan F-18 FDG PET/BT'de MIP (A) ve aksiyel (B, C ve D) görüntülerinde primer tümörde yoğun metabolizma artışı (kırmızı ok), bilateral inguinal lenf nodları (mavi ok) ve sol eksternal iliak (sarı ok) hipermetabolik lenf nodlarına ait görünüm izlenmektedir. Lenf nodu metastazı nedeniyle kemo-radyoterapi alan hastada tedavi sonrası yanıt değerlendirme görüntülerinde (E, F, G ve H) tedaviye tama yakın metabolik ve anatomik yanıt saptanmıştır

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu

PÖD'yi iyileştirmedeğini belirtmişlerdir. Lin ve ark.'nın (3) yaptığı 17 hastanın dahil edildiği bir çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin evrelemede lenf nodu metastazlarını %92 duyarlılık, %91 özgüllük, %95 NÖD ve %85 PÖD ile gösterebildiği bildirilmiştir. Evrelemede lenf nodlarının semi-kantitatif değerlendirmesine baktığımızda ise farklı SUV_{maks} / SUV_{mean} değerleri elde edildiği görülmektedir. Crivellaro ve ark. (18) bu değeri 6,1 verirken Dolanbay ve ark. (19) da benzer şekilde 8,0 değerini bulmuşlardır. Bununla birlikte 1,32, 1,89 ve 2,8 gibi kesme (cut-off) değerlerinin bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (11, 17, 20). Mevcut çalışmalarda metastatik lenf nodlarının daha yüksek SUV değeri gösterdiği görülmekle birlikte, semi-kantitatif parametrelerin görsel analize sadece destekleyici katkısı olduğunu söylemek mümkündür. Ekstra nodal hastalıkta ve uzak metastazda ise yüksek duyarlılık ve doğruluk oranları bildirilmiştir. Peiró ve ark.'nın (13) yaptıkları 13 PET görüntüsünün değerlendirildiği bir başka çalışmada PET/BT'nin tedavi yaklaşımını %61,5 oranında değiştirdiği gösterilmiştir.

Takipte PET/BT'nin kullanımına yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Rao ve ark.'nın (21) yaptıkları IMRT ile tedavi edilen 21 vulva kanseri tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada, PET/BT; hastaların %57'sinde tam metabolik yanıtı gösterirken, %43'ünde parsiyel yanıt ya da progresif hastalığı ortaya koymuştur. Çalışmada 2 yıllık loko-rejyonel kontrol ve genel sağkalım sırasıyla tam metabolik yanıtlu grupta %89 ve %100 iken, rezidüel veya ilerleyici hastalığı olanlarda %25 ve %42

olarak bulunmuştur. Yeniden evreleme ve nüks hastalık tespitinde ise yapılan bir çalışmada %100 duyarlılık, %92 özgüllük ve %98 doğruluk oranları gösterilmiştir. Hastaların %82'sinde nüks tespit edilmiş olup pozitif PET bulguları ile hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım kısalığı arasında ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (22).

HPV pozitif vulva kanserli hastalar, HPV negatif gruba göre daha iyi seyir göstermektedir (22,23). HPV pozitifliği gibi HIV pozitifliği de hastalığın gidişatını etkileyebilmektedir. HIV pozitif ve negatif vulva kanserli hastaları değerlendiren bir çalışmada vulva kanserinin HIV pozitif kadınlarda daha erken yaşlarda görüldüğü, lenf nodu rekürrensının daha sık olduğu %70'e %30 ($p=0,027$), tüm vücut MTV ve TLG değerlerinin (sırası ile 103,3 ve 17,5; 852,6 ve 101,8) ($p < 0,05$) anlamlı daha yüksek değerlerde olduğu gösterilmiştir (24).

PET/MR jinekolojik malignitelerde MR'ın yumuşak doku rezolüsyonunun yüksek olması nedeniyle özellikle primer tümör değerlendirilmesinde tedavi sürecini yönlendirebilecek öneme sahiptir (6,25). Hastalık nüksünün ve tedaviye bağlı komplikasyonların izlenmesinde kullanılabilir, ancak vulva kanserinde olgu bazlı sınırlı bilgi nedeniyle daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (26,27).

Collarino ve ark. (28) tarafından tümör biyolojisi ve prognozunu tahmin etmeye yönelik radiomics modeller oluşturmak için preoperatif 40 vulvar kanser hastasına ait F-18 FDG PET/BT taramalarının kullanıldığı bir çalışmada, yaş, lenfovasküler alan tutulumu ve lenf

nodu özelliklerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmede önemli prognostik parametreler olduğu gösterilmiştir. Ancak, radiomics özellikler ile histopatolojik ve klinik özellikler arasında bir ilişki bulunamamıştır (28).

Vajina Kanseri

Vajina kanseri oldukça nadir görülen bir diğer jinekolojik malignitedir. Jinekolojik kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. İleri yaş kadınlarda görülür, ortanca yaş 67 olarak bildirilmiştir (29). Vajinal kanserlerinin %85'ini SCC oluşturur. En çok vajina üst 1/3 kesimde görülür. Adenokarsinom %10 oranında görülmekte olup SCC'nin aksine genç erişkinlerde daha sık karşımıza çıkar. En sık görülen adenokanser türü ise berrak hücreli kanserdir. Bu türün ise dietilstilbestrol (DES) ile yakın ilişkisi bulunmaktadır (30). DES spontan düşük tehdidinin tedavisinde özellikle ABD'de yaygın olarak kullanılmış bir ilaçtır. İntrauterin 12. gebelik haftasından önce DES'e maruz kalan kız çocuklarında adenokarsinom genellikle menarş ile 30 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Bu popülasyonda riskin %18'e kadar yükseldiği tahmin edilmektedir (31). Diğer daha nadir histopatolojik alt tipler ise melanoma (%2-3) ve sarkom (%2-3) olarak sayılabilir. Çocukluk çağında ise embriyonel rabdomyosarkom ve endodermal sinüs tümörleri nadir de olsa vajina kanseri arasında sayılabilir. Sıklıkla serviks ve vulva karsinomlarının vajinaya metastatik yayılım yapması nedeniyle diğer tümörlerin dışlanması ile primer vajinal kanserlerden bahsetmek mümkün hale gelmektedir.

Vajinal intraepitelyal neoplaziler (VAIN) çoğunlukla HPV virüsü ile ilişkilidir. Olguların 2/3'ünün HPV 16 ve 18 ile yakın ilişkisi vardır (32). HPV ilişkisiz kanser ise genellikle ileri yaş kadınlarda görülmektedir ve p53 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur. VAIN asemptomatik bir lezyon olup olguların yaklaşık %7'sinde kanser gelişmektedir (33). VAIN üç kategoride incelenir. VAIN I hafif displazi; VAIN II orta displazi; VAIN III ciddi displazi ya da karsinoma in situ olarak tanımlanır. VAIN lezyonları bulunan kadınların büyük bir kısmında servikal kanser hikayesi bulunmaktadır. Vajinal kanser için risk faktörleri HPV dışında, erken koitus, çoklu partner, sigara ve intrauterin DES maruziyeti (30), düşük sosyoekonomik düzey, genital siğil öyküsü, daha önce alınan bölgesel RT olarak sayılabilir.

Vajina kanserinin nadir görülmesi nedeniyle rutin tarama testi yoktur (34). Servikal displazi ya da servikal kanser öyküsü varlığında PAP smear testi ve vajinal

muayene yapılabilir (34). HPV aşılması da HPV ilişkili kanser riskini azaltmak açısından önemlidir (33). Hastalar klinik olarak en sık anormal vajinal kanama şikayeti ile başvurmaktadır. Erken dönemde genellikle asemptomatik olması nedeniyle tanı sıklıkla daha ileri evrede konulabilmektedir. Özellikle inter menstrüel dönemdeki ve postmenapozal dönemde koitus sonrası kanamalar bu yönden araştırılmalıdır. Pelvik ağrı, vajinal kitle ve dizüri diğer semptomlar arasında sayılabilir. Posterior vajina tümörleri ise konstipasyon, melena gibi gastrointestinal semptomlara neden olabilmektedir (35). Pap smear skuamöz hücreli karsinomanın tanımlanmasında yardımcıdır fakat adenokarsinomların genellikle subepitelyal yerleşimli olması nedeniyle tanı biyopsi ile konulabilmektedir.

Tümör genellikle lokal invazyonla yayılım göstermektedir. Lokal hastalıkta lokal invazyonun değerlendirilmesinde MR görüntüleme ön plana çıkmaktadır (6). Hematojen yayılım en sık akciğer daha az sıklıkta karaciğer ve kemiklere görülebilmektedir. Orta ya da alt vajinal başlangıçlı tutulum olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Lokal yayılım para-vajinal dokulara, parametrium, mesane ve rektal mukozada izlenmektedir. Lenfatik metastaz tümörün lokalizasyonuna göre üst 1/3'lük kesimde ise obturatar, internal ve eksternal iliak lenfatik istasyonlara olurken, alt 1/3'lük kesim yerleşimli tümörlerde femoral ve inguinal lenf nodlarına olmaktadır. Ayrıca posterior bölge tümör yerleşimlerinde ise derin pelvik lenf nodlarında metastatik tutulum görülebilmektedir. Lenf nodu ve uzak metastazların görüntülenmesinde en iyi yöntem F-18 FDG PET/BT'dir (2,36). Vajen kanserlerinde vulva kanserlerine göre daha çok kullanım alanı olmakla birlikte halen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır, yanlış pozitiflikleri göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır (37). Yapılan ilk çalışmalarda PET görüntüleri BT görüntüleri ile kıyaslanmıştır. Bir çalışmada primer tümörün PET'te %100 duyarlılık ile tespit edilebildiği, bu oranın BT'de %43 olduğu gösterilmiştir (38). Lenf nodlarında ise bu oran %35'e %17 ile PET lehine daha yüksek bulunmuştur (38).

Robertson ve ark. (2) ise 29 hastalık serisinde hekimin prognostik izleminin 29 olgunun 13'ünde (%45) F-18 FDG PET/BT'ye göre değiştiğini, 7 hastanın prognozunu daha iyi, 6'sının kötü olduğunu vurgulamıştır. F-18 FDG PET/BT vajina kanserinde primer tümörü neredeyse %100 duyarlılıkla tespit edebilmektedir. Lenf nodlarını göstermede de oldukça güçlü bir tetkiktir. Bununla birlikte, F-18 FDG PET'in vajinal kanserin saptanmasında

ve izlenmesindeki nihai rolü için daha fazla araştırma yapılması gerektiği açıktır.

Evreleme FIGO sınıflamasına göre yapılır (Tablo 2). En önemli prognostik faktör kanser evresi ve lenf nodu tutulumu olarak sayılabilir. Tümör yerleşim yeri bir faktör olmakla birlikte vajinal adenokanserlerin nüksünün SCC'den daha sık görüldüğünü tanımlayan yayınlar mevcuttur (39). Bölgesel lenf nodlarının durumu prognostik açıdan oldukça önemlidir. Yüz doksan üç hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 5 yıllık sağkalım evre I'de %85 iken, evre II'de bu oran %78'e, evre III ve IVA'da %58'e düşmektedir (40).

Evrelemede yumuşak doku rezolüsyon yüksekliği nedeniyle MRG ilk tercih olmakla birlikte tedavi planı ve uzak metastaz değerlendirilmesi açısından PET/BT önemli rol oynamaktadır (41) (Şekil2). Lamoreaux ve ark. (38) yaptıkları çalışmada F-18 FDG PET'in primer tümörü ve anormal lenf nodlarını BT'den daha sık saptadığı vurgulanmıştır. Başka bir retrospektif çalışmada ise, hastaların %45'inde tedaviye yaklaşımı değiştirdiği gösterilmiştir (2).

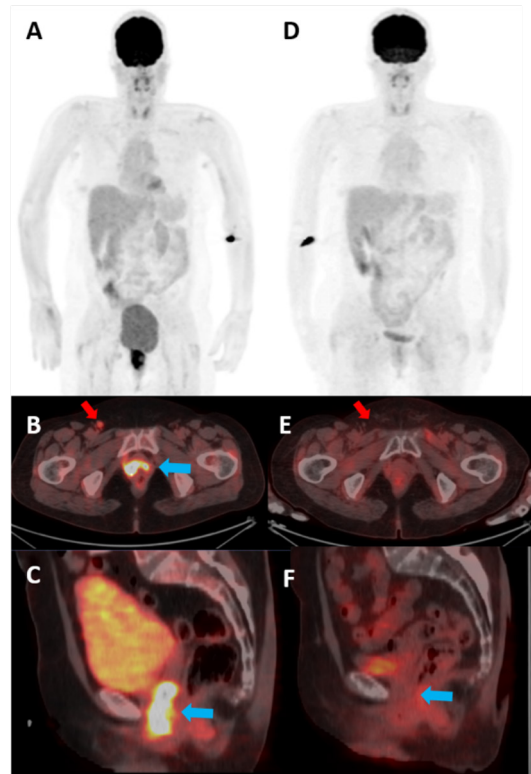
Tedavide tümörün evresine göre cerrahi, RT ve KT uygulanır. Evre 1 hastalık ve üst vajina yerleşimli tümörlerde parsiyel vajenektomi veya radikal vajenektomi, radikal histerektomi uygulanabilir. Vajinanın 1/3 alt bölge tutulumlarında inguinal lenfadenektomi prosedüre eklenmelidir. Sentinel Lenf Nodu Haritalama vajinal kanserde sıklıkla kullanılan sadece evreleme için değil aynı zamanda tedaviyi de yönlendirici etkisi nedeniyle tercih edilen bir nükleer tıp yöntemidir (Bkz. Jinekolojik Kanselerde Sentinel Lenf Nodu Haritalama). Evre II hastalıkta tedaviye neoadjuvan KT ile başlayıp ardından cerrahi yapılması önerilmektedir. Evre II ve III hastalıkta RT (EBRT ve brakiterapi) (Bknz. Jinekolojik Kanselerde Radyoterapi) tercih edilen bir diğer tedavi yaklaşımıdır (34). EBRT'de genellikle 45-50 Gy ışınlama yapılır. İleri evre hastalıkta ise KRT ilk tercihtir. Ancak ileri evre olgularda rektovajinal ya da vesikovajinal fistül varlığında veya RT sonrası nükslerde pelvik eksentasyon uygun hastalarda radikal bir operasyon olarak yapılabilir. Ancak unutulmamalıdır ki bu operasyon morbiditesi yüksek bir ameliyat olup hastayı ömür boyu kolostomi ve üriner diversionlu hale getirir. Eş zamanlı KRT için sınırlı bilgi mevcuttur. Buna rağmen ortalama sağkalımın KRT alanlarda yalnızca RT alanlara oranla daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (42).

Vajinanın nöroendokrin tümörleri (NET) oldukça nadirdir. Küçük hücreli nöroendokrin kanser tanısında sağkalım oldukça düşüktür, hastaların %85'i bir yıl içinde kaybedilmektedir (43). Ancak primer vajina NET tanısı

için başta akciğer olmak üzere diğer NET metastazlarının ekarte edilmesi gerekmektedir. Nadir olması nedeniyle hasta bazlı görüntüleme ve tedaviler tercih edilmelidir. Tedavide kemoterapi ve kombine cerrahi tedaviler uygulanabilir, ileri evre olgularda yalnızca kemoradyoterapi tercih edilmektedir (43). Evrelemede F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 DOTA-peptit PET/BT hastalığın evresine göre birlikte kullanılabilir.

Sonuç

Vulva ve vajina kanserleri daha az yaygın ve ileri yaş kadınlarda saptanmakla birlikte, ölüm oranları nedeniyle dikkatli değerlendirmeyi gerektirmektedir. HPV ve HIV ile ilişkili olanlar daha erken yaşlarda da görülebilmektedir. Bu nedenle HPV aşısının diğer



Şekil 2. Postmenapozal dönemde, 55 yaşında kadın hasta, vajinal kanama şikayeti ile yapılan tetkiklerinde vajinada kitle saptanmış ve biyopsi sonucu SCC tanısı alan hastaya evreleme amacı ile yapılan PET/BT görüntülemesinde MIP (A), aksiyel (B) ve sagittal (C) görüntülerde primer tümör (mavi ok) ve sağ inguinal bölgede metastaz açısından anlamlı lenf nodu (kırmızı ok) izlenmiştir. Kemoradyoterapi sonrası yanıt değerlendirme görüntülerinde (D, E ve F) tam metabolik yanıt ile uyumlu görünüm mevcuttur

SCC: Skuamöz hücreli karsinoma, FDG: Florodeoksiglikoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu

Tablo 2. Vajina kanserinde 2009 FIGO sınıflaması

Evre	Tanımlama	5 yıllık sağkalım
Evre 0	Karsinoma <i>in situ</i> , intraepitelial karsinoma VAIN I hafif displazi VAIN II orta displazi VAIN III ciddi displazi ya da karsinoma <i>in situ</i>	
Evre I	Karsinom vajina duvarında sınırlı 2 cm'den küçük (T1a) veya 2 cm'den büyük (T1b) Lenf nodu metatazi yok (N0)	%85-92
Evre II	Karsinom subvajinal dokuya yayılmış ancak pelvik duvara ulaşmamış 2 cm'den küçük (T2a) veya 2 cm'den büyük (T2b) Lenf nodu metatazi yok (N0)	%68-78
Evre III	Herhangi bir boyutta karsinom pelvik duvara yayılmış (T1-T3) N1: Bölgesel lenf nodu tutulumu	%44-58
Evre IV	Karsinoma küçük pelvis dışına ulaşmış (T4)	
Evre IV a	Gerçek pelvise uzanan tümör bulunması mesane ve rektum mukozasında tutulum olması (T4) Lenf nodları tutulu ya da değil (N0-N1)	%13
Evre IV b	Herhangi bir boyutta primer tümör Lenf nodları tutulu ya da değil (N0-N1) Akciğer ya da kemik gibi uzak organ tutulumu (M1)	

T1: Vajina duvarı ile sınırlı; T2: Subvajinal dokuya yayılmış ancak pelvik duvara ulaşmamış, T3: 2 cm'den büyük pelvik duvara yayılmış, N0: Nodal metastaz yok; N1: Bölgesel lenf nodu tutulumu, M0: Uzak metastaz yok; M1: Akciğer ya da kemik gibi uzak organ tutulumu var

yaygın jinekolojik kanserlerin önlenmesi amacı ile teşvik edildiği göz önüne alındığında vulva-vajina kanserlerinde de önleme potansiyeli olabilir. Hastalığın evresi tedavi rejimini belirlemekte olup F-18 FDG PET/BT evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Nüks hastalık takibinde ise daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Hastalıkta doğru evreleme ile hastaya göre spesifik cerrahiler yapılabilmekte, radyoterapi ile lokal hastalık kontrolü ve minimal morbidite ile de kür sağlanabilmektedir.

Kaynaklar

- Creasman WT. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:71-76.
- Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:420-424.
- Lin G, Chen CY, Liu FY, et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies. *Eur Radiol* 2015;25:1267-1278.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
- Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health* 2015;7:305-313.
- Chow L, Tsui BQ, Bahrami S, et al. Gynecologic tumor board: a radiologist's guide to vulvar and vaginal malignancies. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:5669-5586.
- Scurry J. Does lichen sclerosis play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosis hypothesis. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:89-97.
- Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006;107:719-733.
- Bethesda M. SEER Cancer Statistics Factsheets: Vulvar Cancer. *Tamil Nadu: NIH*. 2021.
- Fukutome M, Maebayashi K, Nasu S, Seki K, Mitsuhashi N. Enhancement of radiosensitivity by dual inhibition of the HER family with ZD1839 ("Iressa") and trastuzumab ("Herceptin"). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:528-536.
- Kamran MW, O'Toole F, Meghan K, Wahab AN, Saadeh FA, Gleeson N. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PET-CT staging prior to planned radical vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: a correlation with groin node metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:230-235.
- Triumbari EKA, de Koster EJ, Rufini V, Fragomeni SM, Garganese G, Collarino A. 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in Vulvar Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2021;46:125-132.
- Peiró V, Chiva L, González A, et al. Utilidad de la PET/TC en el manejo del cáncer de vulva. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2014;33:87-92.
- Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:179-184.
- Gouveia P, A SP, Violante L, et al. 18F-FDG PET/CT in Patients with Vulvar and Vaginal Cancer: A Preliminary Study of 20 Cases. *Acta Med Port* 2022;35:170-175.

16. Garganese G, Collarino A, Fragomeni SM, et al. Groin sentinel node biopsy and (18)F-FDG PET/CT-supported preoperative lymph node assessment in cN0 patients with vulvar cancer currently unfit for minimally invasive inguinal surgery: The GroSNaPET study. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1776-1783.
17. Collarino A, Garganese G, Valdés Olmos RA, et al. Evaluation of Dual-Timepoint (18)F-FDG PET/CT Imaging for Lymph Node Staging in Vulvar Cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1913-1918.
18. Crivellaro C, Guglielmo P, De Ponti E, et al. 18F-FDG PET/CT in preoperative staging of vulvar cancer patients: is it really effective? *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7943.
19. Dolanbay M, Özcelik B, Abdulrezzak U, Serin IS, Kutuk MS, Uludag S. F-18 fluoro-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) in planning of surgery and sentinel lymph node screening in vulvar cancers. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1319-1324.
20. Rufini V, Garganese G, Ieria FP, et al. Diagnostic performance of preoperative [(18)F]FDG-PET/CT for lymph node staging in vulvar cancer: a large single-centre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3303-3314.
21. Rao YJ, Hassanzadeh C, Chundury A, et al. Association of post-treatment positron emission tomography with locoregional control and survival after radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva. *Radiother Oncol* 2017;122:445-451.
22. Albano D, Bonacina M, Savelli G, et al. Clinical and prognostic (18)F-FDG PET/CT role in recurrent vulvar cancer: a multicentric experience. *Jpn J Radiol* 2022;40:66-74.
23. Rasmussen CL, Sand FL, Hoffmann Frederiksen M, Kaae Andersen K, Kjaer SK. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer* 2018;142:1158-1165.
24. Mokoala KMG, Lawal IO, Lengana T, et al. 18F-FDG PET/CT imaging of vulva cancer recurrence: A comparison of PET-derived metabolic parameters between women with and without HIV infection. *Nuklearmedizin* 2020;59:419-427.
25. Sawicki LM, Kirchner J, Grueneisen J, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/MRI and MRI alone for whole-body staging and potential impact on therapeutic management of women with suspected recurrent pelvic cancer: a follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:622-629.
26. Zhang W, Wang Y, Chen W, et al. Verrucous Carcinoma of the Vulva: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2019;20:551-556.
27. Sadowski EA, Pirasteh A, McMillan AB, Fowler KJ, Kusmirek JE. PET/MR imaging in gynecologic cancer: tips for differentiating normal gynecologic anatomy and benign pathology versus cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47:3189-31204.
28. Collarino A, Garganese G, Fragomeni SM, et al. Radiomics in vulvar cancer: first clinical experience using 18F-FDG PET/CT images. *Journal of nuclear medicine* 2019;60:199-206.
29. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008;122:2827-2834.
30. Noor MRM, Tay EH, Low J. *Gynaecologic Cancer: Pan Stanford*; 2014.
31. Taşkın L. *Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği: Akademisyen Kitabevi*; 2019.
32. Rajaram S, Maheshwari A, Srivastava A. Staging for vaginal cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:822-832.
33. Gauthreaux C, Kuan-Celariet A, Runowicz CD. Vaginal Cancer. *The American Cancer Society's Oncology in Practice: Clinical Management* 2018:304.
34. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2015;131:S84-S87.
35. Sam A, George J, Mathew B. Less Common Gynecologic Malignancies: An Integrative Review. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:175-181.
36. Albuquerque KS, Zoghbi KK, Gomes NBN, et al. Vaginal cancer: Why should we care? Anatomy, staging and in-depth imaging-based review of vaginal malignancies focusing on MRI and PET/CT. *Clin Imaging* 2022;84:65-78.
37. Yen T-C, Lai C-H, editors. *Positron emission tomography in gynecologic cancer. Seminars in nuclear medicine*; 2006: Elsevier.
38. Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F, et al. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:733-737.
39. Di Donato V, Bellati F, Fischetti M, Plotti F, Perniola G, Benedetti Panici P. Vaginal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012;81:286-295.
40. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2005;62:138-147.
41. Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):19-27.
42. Rajagopalan MS, Xu KM, Lin JF, Sukumvanich P, Krivak TC, Beriwal S. Adoption and impact of concurrent chemoradiation therapy for vaginal cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) study. *Gynecologic Oncology* 2014;135:495-502.
43. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011;122:190-198.