● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ششم، شمارهٔ ۳ (پی‌درپی۲۳)، صفحه ۵۹ الی ۶۳، تابستان ۱۳۸۳
دریافت:۸۱/۱۱/۵، پذیرش: ۸۲/۶/۲۷

گزارش چهارمورد سرطان داخل اپیتلیومی ولو

دکتر زهره یوسفی[۱*]، دکتر فاطمه همایی[۲]، دکتر نوریه شریفی[۳]، دکتر سیما کدخدایان[۴]

۱- دانشیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۲- استادیار گروه انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۳- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۴- استادیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

سابقه و هدف: سرطان داخل اپیتلیومی فرج (VIN) ضایعه نادری است که با نشانه های بدخیمی محدود به اپیتلیوم فرج تظاهر می کند، بعلت نادر بودنVIN، چهار بیمارVIN که درعرض یکسال به درمانگاه مشترک انکولوژی و زنان بیمارستان قائم (عج) و امید مراجعه کرده بودند، معرفی می شود.

گزارش مورد: چهار بیمار با متوسط سنی ۳۰ سال با شکایت عمده خارش و توده ولو همگی با ضایعات متعدد و چند کانونی مراجعه نمودند. بررسی عوامل خطر از نظرHIV، STD ومصرف سیگار منفی بود. گرچه بررسی HPV مقدور نبود، ولی دو بیمار تغییرات کرپلوسیتوز را در بررسی آسیب شناسی نشان دادند. همه بیماران از نظرCIN و سایر سرطان های همراه بررسی شده و نتایج حاصله منفی بود. درمان جراحی بصورت حذف ضایعه ضمن تجویز اسیداستیک در اتاق عمل انجام شد. در دو نفر از بیماران، حاشیه بافت برداشته شده از نظر بدخیمی مثبت بودند، که تحت رادیوتراپی، ارتوولتاژ قرار گرفتند. عود ضایعه در یک بیمار بعد از یکسال دیده شد که تحت عمل Skinning ولوکتومی قرارگرفت.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه عامل اصلی VIN بیماریهای مقاربتی و در بیشتر از ۸۰٪ موارد HPV می باشد، کاهش شیوع بیماریهای مقاربتی بخصوص HPV میتواند منجر به کاهش VIN ودر نتیجه کاهش سرطان ولو شود.

واژه‌های کلیدی: *ویروس پاپیلومای انسانی، نئوپلاسم داخل اپیتلیومی فرج، سرطان مهاجم فرج.*

مقدمه

سرطان داخل اپیتلیومی فرج (VIN) اولین بار در سال ۱۹۱۲ توسط Bowens شرح داده شد(۱). اولین بار درسال ۱۹۴۳ Knight، شش بیمار با VIN را گزارش کرد. او در بررسی نشریات پزشکی، ۲۶ مورد دیگر را هم که قبلاً گزارش کرده بودند ذکر کرد(۲).VIN مشابه CIN یک تعریف سیتوپاتولوژیک است که در آن تغییرات غیرطبیعی هسته و سیتوپلاسم شامل هیپرکرومازی، پلئومورفیسم و میتوز بدون تهاجم به استروما وجود دارد. بر اساس میزان درگیری پوشش ولو به سه دسته VIN یک، دو و سه تقسیم می شوند(۳).

گرچه شیوع سرطان مهاجم ولو در طی ده سال گذشته چندان فرقی نکرده است، اما شیوع VIN به دو برابر افزایش یافته است(۴). در یک بررسی میزان بروز آن از۱/۱ به ۲/۲ در صد هزار افزایش یافته است(۵). سیرVIN نسبتاً کند است و حدود بیست سال بعد به سرطان مهاجم تبدیل میشود(۶). از آنجائیکه در VIN3، ۸۸٪ موارد درمان نشده و۸٪ موارد درمان شده درطی مدت ۸ سال تبدیل به نوع مهاجم می شوند(۵) و با توجه به نادر بودن این بیماری، چهار مورد بیمار VIN مشاهده شده در درمانگاه زنان بیمارستان قائم (عج) و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.12.6]

امید مشهد گزارش می شود، که به بررسی عوامل خطر، خصوصیات بالینی، آسیب شناسی و روش درمان آن پرداخته است .

گزارش مورد

مورد اول: خانم ۲۸ ساله ای با شکایت توده ولو مراجعه نمود. سابقه دو حاملگی داشت، روش پیشگیری از حاملگی در بیمارIUD بود. عادت ماهیانه وی منظم بود. سابقه خارش طولانی مدت ولو که تحت درمان با ضد قارچ و مواد استروئیدی بود، را ذکر می نمود. سابقه بیماریهای مقاربتی، مصرف سیگار، ابتلا به ویروس HPV و HIV،HSV را ذکر نمی کرد. در معاینه انجام شده از دستگاه تناسلی، ولو دارای ضایعات کوچک و متعدد پاپولی شکل در قسمت تحتانی و سمت راست لب های بزرگ بود. بیوپسی انجام شده از یک ضایعه Bowenoid papulosis را گزارش کرد. معاینه سرویکس، رحم و سایر قسمت های دستگاه تناسلی طبیعی بود. بررسی از نظر CIN وHIV وHSV وSTD منفی بودند. بررسی HPV بعلت عدم امکان آزمایشات ایمنوهیستوشیمی مقدور نبود. حذف موضعی ضایعه بعد از تجویز اسیداستیک در اطاق عمل انجام شد پاسخ آسیب شناسی، VIN_3 همراه باVIN_1 در یکی از حاشیه های برداشت بود. بعلت عدم امکان جراحی مجدد و وجود این محل درگیری حاشیه ای، پرتو درمانی با اشعه اورتوولتاژ 100kev با میزان 5000cGY/17Fraction درطی مدت ۳/۵ هفته انجام شد. بعد از درمان، بیمار تحت پیگیری دوره ای سه ماهه قرار گرفت و در انتهای یکسال ضمن بررسی و انجام کولپوسکپی نقاط سفید رنگ در ولو دیده شد که بیوپسی انجام شد. پاسخ آسیب شناسی VIN_3 بود. بعلت نقاط متعدد سفید رنگ توصیه به Skinnining Vulvectomy شد که جهت بیمار انجام شد، پاسخ آسیب شناسی مجدد VIN_1 بود. درحال حاضر بیمار تحت پیگیری دوره ای قرار دارد.

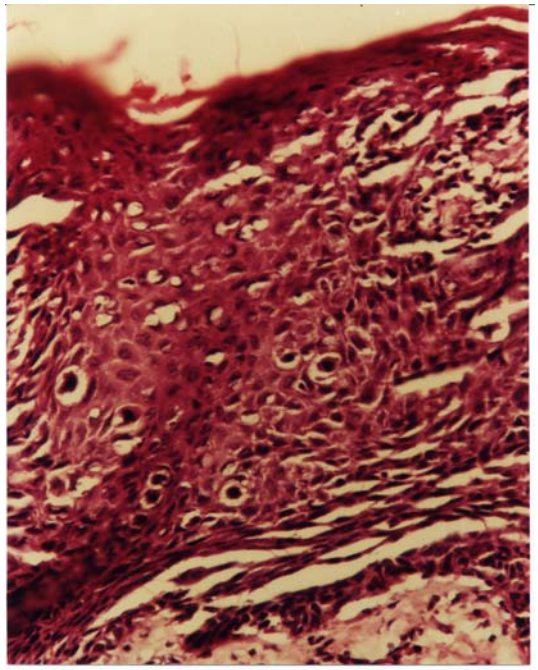
بیماردوم: خانم ۲۵ ساله با شکایت توده پیگمانته ولو در سطح داخلی لب های بزرگ مراجعه کرد. بیمار از حدود ۶ ماه قبل نامزد کرده بود. مصرف سیگار و داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، ابتلاء به بیماریهای مقاربتی، ابتلاء به ویروس هرپس و ایدز را ذکر نمی کرد. بعلت عدم ازدواج معاینه سایر قسمتهای دستگاه تناسلی داخلی انجام نشد عادت ماهیانه وی منظم بود و حاملگی و سقط نداشت. در سطح داخلی لب های بزرگ و در قسمت های دیگر ولو بطور پراکنده ضایعات پیگمانته قهوه ای با سطح صاف وجود داشت. در بیوپسی انجام شد، پاسخ آسیب شناسی VIN_2 بود. جهت بیمار حذف موضعی ضایعات بعد از مصرف اسیداستیک در اتاق عمل انجام شد. گزارش آسیب شناسی $VIN_{2,3}$ را تأیید کرد. بیمار فعلاً تحت پیگیری دوره ای بوده و مشکلی هم ندارد.

بیمارسوم: خانم ۴۱ ساله با شکایت خارش مکرر ولو مراجعه نموده بود. در سابقه وی هفت حاملگی وجود داشت،بیمار با بستن لوله های رحمی از حاملگی پیشگیری می کرد. مصرف سیگار، ابتلاء به بیماریهای مقاربتی و سابقه ای از بیماری ایدز و ویروس هرپس را ذکر نمی کرد. بررسی انجام شده از نظرHSV،CIN و HIV منفی بود. در معاینه واژینال ضایعات متعدد برجسته در سطح تحتانی خارجی لبهای بزرگ وجود داشت که در کولپوسکپی هم بعد از تجویز اسیداستیک سفیدرنگ شد. بیوپسی از ضایعات فوق VIN_2 را تأیید کرد. حذف موضعی ضایعات وسیع انجام شد. پاسخ آسیب شناسی VIN_2 بود. بعلت درگیری حاشیه ای در دو نقطه و عدم امکان جراحی مجدد پرتو درمانی با اشعه اورتوولتاژ انجام شد.

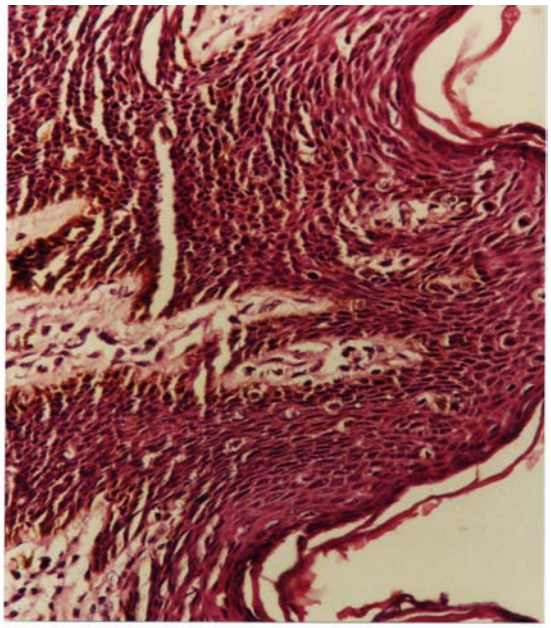
بیمارچهارم: بیمار خانم ۲۶ ساله ای است که حدود یک سال ازدواج کرده بود. با شکایت توده در ولو مراجعه نموده بود. در سابقه ایشان، هم مصرف سیگار، داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، ابتلاء به ویروس HIV وHSV و همچنین PID وجود نداشت. وسیله پیشگیری از حاملگی وی، روش طبیعی بود. در معاینه ضایعات متعدد کوچک در قسمت فورشت وجود داشت. بیوپسی از ضایعات ولو که قبلاً انجام شده بود، تومور با دیسپلازی را گزارش کرده بود. کولپوسکپی انجام و از نقاط سفیدرنگ بیوپسی گرفته شد که پاسخ آسیب شناسی VIN_1 همراه با تغییرات کویلوسیتوز بود. بررسی از نظر CIN و HIV وHSV منفی بود. بررسی HPV مقدور نبود. حذف موضعی ضایعات بعد از تجویز اسیداستیک در اتاق عمل انجام شد. پاسخ آسیب شناسی VIN_1 بود و فعلاً بیمار تحت کنترل دوره ای قرار دارد.

نمونه های مورد بحث دیس پلازی متوسط تا شدید، بصورت بررسی هسته هیپرکرومازی و دیس پولاریتی و میتوز دو سوم تا تمام ضخامت پوشش ولو می باشد(شکل ۴ـ۱).

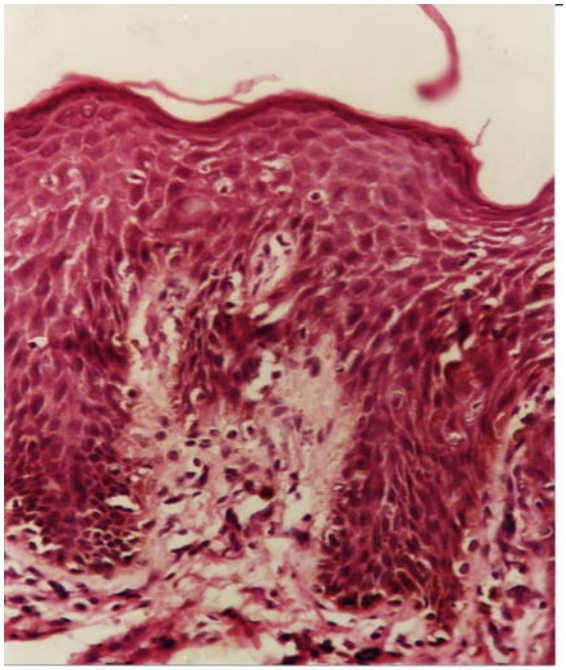
[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.12.6]



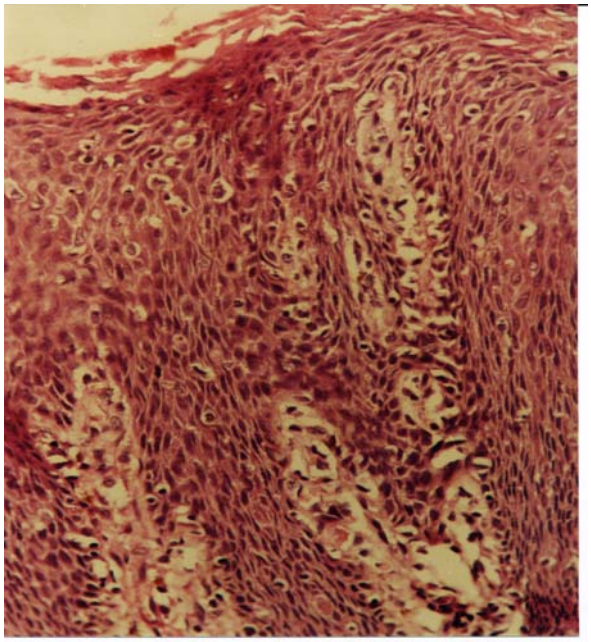
تصویر ۱. VIN_3 پوشش اپیدرمال پرسلول، متشکل از سلولهای پلئومورف و هیپرکروم با N/C بالا در تمام ضخامت پوشش با تصاویر میتوتیک و سلولهای دیسکراتوتیک متعدد



تصویر ۲. VIN_3 نمای میکروسکپی بیوپسی ولو: پوشش اپیدرمال دارای سلولهای هیپرکروم و پلئومورف با میتوز و دیسکراتوز در تمام صخامت



تصویر ۳. نمای میکروسکوپی بیوپسی ولو: VIN_2 با پوشش کرانینزه دارای سلولهای هیپرکروم و پلئومورف با N/C بالا و میتوز در دو سوم ضخامت پوشش اپیدرمال



تصویر ۴. VIN_2 نمای میکروسکپی بیوپسی ولو: پوشش اپیدرمال هیپرتروفیک با سلولهای پلئومورف و دیسکراتوتیک در دو سوم ضخامت

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.12.6]

بحث

شکایت عمده این بیماران، در دو مورد خارش ولو و در دو نفر توده و خارش بود. سرطان داخل اپیتلیومی فرج ضایعه نادری است که با نشانه های بدخیمی محدود به اپیتلیوم فرج تظاهر می کند. این سرطان بیشتر در اواسط دهه سوم و چهارم زندگی دیده می شود(۱). سن متوسط در این بیماران ۳۰ سال بود. ۵۰٪ بیماران هنگام تشخیص بدون علامت هستند(۶). بطوریکه حین معاینه دستگاه تناسلی به دلایل دیگر شناسایی می شوند. اما شایعترین علت مراجعه بیماران خارش ولو است، گرچه توده و خونریزی هم از علایم دیگر بیماری می باشند. ۴۰-۴ درصد بیماران ممکن است ولو غیرطبیعی داشته باشد(۴).

محل ضایعه بیشتر در مناطق بدون رویش مو است (۳). فورشت و پرینه و چین بین لبهای بزرگ و کوچک از مناطق شایع دیگر درگیر هستند(۵). در خانم های جوان وHPV مثبت، ضایعه بیشتر چند کانونی و بصورت زگیل و در خانمهای یائسه و HPV منفی بیشتر یک کانونی است که اکثراً با ضایعات پوستی مثل لیکن اسکلروزیس یا هیپرپلازی همراه هستند(۵). در همه بیماران ما، ضایعات چند کانونی بودند. ضایعات معمولاً دارای حد مشخص و گاهی زخمی هستند و یا به صورت ماکول، پاپول، صفحات پوسته دار و اگزماتوئید و یا زگیلی به رنگ سفید، قرمز تیره و پیگمانته ممکن است تظاهر کنند. بهترین روش تشخیص بیماری، دیدن مستقیم ضایعه با نور کافی و انجام بیوپسی و بررسی هیستوپاتولوژیک می باشد(۱). در کولپوسکپی انجام شده در سه بیمار نقاط سفیدرنگ غیرطبیعی وجود داشت ولی عروق غیرطبیعی در هیچکدام از بیماران، دیده نشد. در بررسی میکروسکوپی ضایعات VIN، تراکم سلولی با نسبت بالای هسته به سیتوپلاسم، هیپرکرومازی، هسته های پلئومورف و میتوز محدود به پوشش سطحی ولو وجود دارد. هیپرکراتوز، پاراکراتوز و دیس کراتوز، سایر مشخصات میکروسکوپی VIN می باشند که در اغلب موارد دیده می شوند(۱۳و۱۲). آتیپی کویلوسیتیک و شواهدی از تغییرات سیتوپاتولوژیک HPV اغلب همراه VIN دیده می شوند، که در بیماران مورد مطالعه، دو مورد تغییرات کویلوسیتوز وجود داشت. از عوامل مستعد کننده ایجاد بیماری، ابتلاء به ویروس HPV، مصرف سیگار و عوامل تضعیف کننده سیستم ایمنی بدن را میتوان نام برد(۲). بطوریکه۹۰-۸۰٪ مواردVIN دارایHPV مثبت از نوع ۱۶ و سایر انواعHPV هستند. در حالیکه در موارد سرطان مهاجم ولو ابتلاء به HPV در۵۰-۲۰٪ مثبت هستند(۵). مسئله مهم در این بیماری، همراهی آن با سایر سرطان های دستگاههای تناسلی است. ۳۰٪ سرطان سرویکس و۴٪ سرطان داخل اپیتلیومی واژن همراه با VIN هستند(۱۳). در هیچیک از این بیماران سرطان همزمان سایر مناطق دستگاه ژنیتال وجود نداشت. همراهی VIN با دیگر نئوپلاسم های دستگاه تناسلی نشان دهنده یک عامل اتیولوژیک مشترک که به احتمال قوی عفونت HPV است، می باشد(۸). درمان بیماری، طبی و جراحی است. تخریب ضایعه با استفاده از کوتر، کرایو و لیزر پیشنهاد شده است. گرچه، کرایوسرجری بعلت عوارض موضعی پوست ولو و تأخیر ترمیم بافت کمتر کاربرد دارد(۸).

ترکیبات موضعی 5FU، بلئومایسن و دی نیتروکلروبنزین هم توصیه شده است(۳و۲). گرچه فتودینامیک و ایمنوتراپی موضعی و عوامل کیمو پرونیتو مثل Retiniel acetate gel هم مورد بحث و مطالعه است، استفاده موضعی از5FM(efudex) در ۷۵-۴۰٪ موارد مؤثر بوده است(۵). در هیچکدام از بیماران مورد مطالعه، روش های طبی استفاده نشد. درمان جراحی، از برداشت موضعی ضایعه به میزان کافی و با حاشیه مناسب، ولوکتومی ساده، رادیکال و یا Skinning ولوکتومی می باشد، روش Skinning در موارد درگیری بافت پرینه مؤثر است. نکته مهم در جراحی این است که حذف اپیدرم به تنهایی برای رد سرطان مهاجم کافی است گرچه مختصری از بافت درم هم برداشته می شود(۵).

در همه بیماران مورد مطالعه جراحی انجام شده بصورت حذف موضعی و در یک بیمار بعلت عود مجدد بود. بعلت حاشیه مثبت از پرتودرمانی سطحی ارتو ولتاژ بصورت کمکی استفاده شد. سیر بیماری کند است و امکان برگشت و بهبود خودبخود، بخصوص بعد از حاملگی وجود دارد(۸). بطوریکه متوسط خطر پیشرفت و تبدیل شدن به سرطان مهاجم ۵٪ موارد است که بیشتر در زنان مسن است. عود بیماری بعد از درمان جراحی ۲۵-۱۵٪ و بعد از لیزر درمانی ۲۰-۱۲٪ است. در مواردضایعات چند کانونی، درجه بالا و حاشیه مثبت و مصرف سیگار ریسک عود افزایش می یابد(۵و۳).یک

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.12.6]

بیمار دچار عود شد که ریسک فاکتور وی چند کانونی بودن و درگیری حاشیه ای ضایعه بود. یک سوم بیماران بدون ارتباط با نوع درمان دچار عود می شوند(۶). به علت امکان عود به ویژه در سال اول توصیه پیگیری دوره ای با فواصل مناسب شده است(۸).

****

References

1. Horowitz IR, Buscemay J, Woodruff D. Surgical condition of the vulva. Telindes operation gynecology. Lippincott Raven Publishers 1997; pp: 885-907.

2. Cardosia RJ, Bomalaski JJ. Diagnosis and management of vulvar and vaginal interaepithelial neoplasia. Obstetrics and Gynecology of North America. Saunders Co 2001; 28(4): 432-9.

3. Bodurka D, Bevers MF. Preinvasive disease of the lower female genital tract. Hand book of Gynecol Oncol United Kingdon Duntiz 2000; pp: 197-205.

4. Kenneth D, Hatch N, Hacker F. Interaepithelial disease of the cervix, vagina and vulva. 12th ed, Novak' s gynecology. Williams Wilkins 1998; pp: 447-87.

5. Charles M, Haskell F. Cancer treatment, 5th ed, W.B Saunders Co 2001; pp: 968-9.

6. Disaia PJ. Vulvar and vaginal disease. Danforth' s obstetrics and gynecology, 8th ed, Lippincott Willams Wilkins 1999; 779-8:5.

7. Vincent T, Devita Jr. Samuel Hellman Steren A. Rosenbery cancer principles and practice of oncology, 6th ed, Lippincott Williams Wilkins 2001; pp: 1556-64.

8. Efel P, Berek J, Samest. Cancer of the cervix vagina and vulva. Cancers principles practice of Gynecology, 6 th ed, Lippincott Williams Wilkins 2001; pp: 1556-73.

9. War Wick A, Luesley DM. Vulvar interaepithelial lesion gynecolo oncolo. Current diagnosis and treatment, Saunders Co 2001; pp: 239-69.

10. Buscowa J, Stern J, Woodruff J. The significance of the histologic alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma. Am J Obstet Gynecolo 1980; 137: 902-9.

11. Abell MR, Hellman S. Intraepithelial carcinomas of epidermis and squamous mucosa of the vulva and perineum. Surgical Clinic North Am 1965; 4: 1179-98.

12. Crumc PF, Levine RU, Richart RM, Townsend F. Intraepithelial squamous lesion of the vulva. Biologic and histologic criteria for the distinction of condylomas from vulvar interaepithelial neoplasia. Am J Obst Gynecol 1982; pp: 77-83.

13. Crumc P, Liskow A, Peteras P. Vulvar interaepithelial neoplasia. A clinico pathologic analysis of 41 cases, Cancer 1984; 54: 1429-34.

14. Comuto M. The vulva kistner's gynecology and womens health. Mosby Inc 1999; pp: 58-81.

* آدرس نویسنده مسئول: مشهد، بیمارستان قائم، گروه زنان و مامایی، تلفن: ۱۷-۸۴۰۶۰۱۲-۰۵۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.12.6]