

Vajinal Kanserler

VAGINAL CARCINOMAS

Haldun GÜNER*, Erdinç ÖZPOLAT**, Tuncay NAS***

* Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Arş.Gör.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Vajinal kanserler çok nadir olarak görülmektedirler. Primer veya sekonder olarak görülebilirler. Vajen kanserlerinin çoğu sekonder olarak diğer organlardan metastaz sonucunda ortaya çıkmaktadır. Ortalama görülme yaşı 60 ve daha ileri yaşlardır. Etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Vajende yassı hücreli ve küçük hücreli kanserler, sarkomlar ve melanomalar ve clear hücreli kanserler görülebilir. Tedavide; tümör stage, büyüklüğü ve lokalizasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Radyoterapi en sık kullanılan tedavi biçimi olmakla birlikte, cerrahi tedavi veya her iki yöntem birlikte kullanılabilir. Kemoterapi için veriler henüz umut verici değildir.

Anahtar Kelimeler: Vajen, Kanser

T Klin Jinekoloj Obst 2000, 10:1-6

Summary

Vaginal carcinomas are very rarely seen. They can be primary or secondary. Most of the vaginal carcinomas are secondary to the metastases from other organs. Mean age for vaginal carcinoma is 60 or over. Etiology is still obscure. Squamous cell carcinomas, small cell carcinomas, sarcomas, melanomas and clear cell carcinomas can be seen. Treatment must be planned according to tumor stage, localization and tumor volume. Radiotherapy is the most commonly used at treatment, but surgery or both methods can be used together. The knowledge about chemotherapy at the present time is not hopefully.

Key Words: Vagina, Cancer

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:1-6

Vajinal kanser kadın genital sisteminin nadir kanserlerinden birisidir. Tüm jinekolojik malignansilerin %1-2'sini oluşturur (1,2). Bu durumda fallop tüp kanserlerinden sonra en nadir görülen malignansidir. Vajinal kanserlerin %80-90'ı metastatiktir (3). Metastazlar direk yayılım, lenfatik yolla veya hematojen yolla olmaktadır. İnsidansı son yıllarda giderek azalmaktadır. Smith %1.8 (1964), Monetta %1.3 (1988), Eddy %3.1 (1991) olarak bildirmişlerdir. Bu belki de metastatik kanserlerin (örn serviks) daha erken tesbitine bağlıdır. Adeno kanserler endometriyum, meme, barsak, mide, tiroit, pankreas, mesane kaynaklı olabilir. Vajinal

kanserlerin büyük kısmı skuamöz hücrelidir. Herbs ve ark. yaptıkları çalışmada %47.1 hasta 60 yaş ve üstü ve pik yaşı 60-65 yaş olarak bulunmuştur (2).

Etyoloji bilinmemekle birlikte düşük sosyoekonomik seviye, genital siğil öyküsü, daha önceki anormal PAP smear (4) vaginal akıntı veya irritanlar, erken histerektomi ve vajinal travma öne sürülmüştür. Radyasyonunda vajinal kanserde rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır. Benign nedenle histerektomi olan hastalarda her 2-3 yılda bir vajinal smear alınması için görüş birliği vardır.

1.Skuamöz Kanserler

En sık görülen histojik subtipdir ve HPV ile kısmen birlikte olabilir (5). Etiyolojide tek bir ajan tesbit edilememiştir. Nullipar kadınlarda daha sık görülmeye meyillidir. Oysa servikal kanserlerde durum bunun tam tersidir. Kronik irritasyon (örn prolapsus) infeksiyon, venereal hastalık bu kanser-

Geliş Tarihi: 24.09.1998

Yazışma Adresi: Dr.Haldun GÜNER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
ANKARA

le birlikte olabilir. Vajinal pesser (6) ve daha önceden radyoterapi alma üzerinde durulmuştur. Vajinal intraepitelyal neoplazinin (VAIN) vajinal kanserle ilişkisini kurmak güç ve çelişkilidir. Çoğu zaman servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve VAIN birlikte görülmektedir. İrlanda ve Monaghan (7) histerektomi sonrası invazif kanser için yüksek risk tesbit etmişlerdir. Son zamanlarda herpes viruslarına olan ilgi fazladır ve özellikle de tip 16 ve 18 arasında bağlantı kurulmaktadır.

Squamoöz kanser vajinanın en çok 1/3 üst ve posteriorda görülür. Primer vajen kanserini serviks veya vulvanın squamoöz kanserinden ayırmak güçtür. Dolayısıyla bu durumlarda serviks ve vulva kanseri olarak nitelendirilmelidir. Histolojik olarak iyi diferansiye şekillerde keratinizasyon ve intersellüler köprüler görülebilir. Nadiren spindle hücreler görülür.

Hastaların çoğunda semptom ağrısız vajinal kanamadır. En çok postmenopozal kanama olarak görülür. Premenopozal hastalarda ise intermenstruel, postkoital kanama veya menoraji şeklinde karşımıza çıkabilir. Vajinal akıntı da görülebilir ve bu genellikle renksiz ve sulu akıntıdır, fakat kanlı akıntı da olabilir. Eğer kanser büyük boyutlara ulaşır veya metastaz yaparsa ağrı da duyulabilir. Vajinal kanseri pelvik muayene sırasında tesbit etmek güç olabilir. Genellikle rastlantısal olarak veya servikal smear alımı sırasında veya da dikkatli muayene sonucunda saptanabilir.

Çoğunlukla ülseratif veya ekzofitik görünümündedir. Ekzofitik lezyonlara daha sık rastlanılmaktadır. Vajinal kanserlerin 2. en sık görüldüğü yer vajina 1/3 alt anterior duvardır vajen üst kısmı daha elastik ve genişleme olanağı olduğu için genellikle daha iyi prognoza sahiptir.

Evrelendirme

Evrelendirme en iyi genel anestezi altında yapılır. Aynı zamanda vajenden çeşitli yerlerden multipl byopsiler de alınmalıdır. Ayrıca herhangi bir servikal kanseri ekarte etmek için serviksten de multipl byopsiler alınmalıdır. Karsinoma insitu yüzeysel tutulumu ifade eder ve bazal membran intaktır. Multifokal olmaya meyillidir. Stage I'de lezyon mukozaya sınırlıdır. Stage II'de submukozal infiltrasyon vardır. Stage IIB'de ise parametriyal yayılım mevcuttur. Vajinal tümörler International

Federation of Gynecology and Obstetric (FIGO) tarafından sınıflandırılmıştır.

Vajenin primer kanserinde FIGO sınıflaması

Stage	Tutulmuş Derecesi
I	Karsinom vajinal duvarda sınırlı
II	Karsinom subvajinal dokuya infiltre fakat pelvik duvara uzanım yok
Ila	Parametriyum veya parakolpus tutulumu yok
IIB	Parametrial tutulum var ancak pelvik duvara uzanım mevcut değil
III	Karsinom pelvik duvara uzanmış
IV	Karsinom hakiki pelvisin dışına uzanmış veya mesane veya rektum mukozası tutulmuş; bullöz ödem olması Stage IV olacağını göstermez.

Primer vajinal tümör saptandığında ideal olarak genel anestezi altında vajinal muayene yapılmalı ve hasta sistoskopi ve proktosigmoideskopi yapılarak değerlendirilmelidir. Bunlara USG, MRI, barsak ve üriner sistemi içeren kontrast radyoloji eklenebilir.

Tedavi

Vajinal kanserlerin tedavisinde stage, tümör büyüklüğü ve lokalizasyonu, göz önüne alınmalıdır. Hastanın genel sağlık problemleri örn diyabet, hipertansiyon, malnutrisyon tedaviyi etkileyebilir. Genç hastaların tedavisinde daha az komplikasyonla karşılaşılır. Buna karşın ilerlemiş yaş radyoterapi için bir kontrendikasyon teşkil etmez. Tedavide en önemli husus tedavinin bireyselleştirilmesidir.

Radyoterapi

En sık kullanılan tedavi yöntemidir. Günümüzde bir çok klinik tedavi seçiminde radyoterapiyi iyi kullanılmaktadır (8-10). Cerrahi tedavi ancak yeni vajina oluşturmada ve radyoterapi etkisiz kaldığında kullanılır. Radyoterapi eksternal, intrakaviter, interstisyel veya kombine kullanılabilir. Eksternal radyoterapide tümör vajenin 1/3 alt ve orta kısmındaysa 4500-5000 cGy verilir. Eğer palpabl lenf nodu varsa buna 1500 cGy eklenir. Stage III ve IV kanserlerde radyasyon tek başına yeterli tedaviyi sağlayamamaktadır. Pelvik yetersizlik oranı %50 civarında olabilmektedir. Non-epitelyal tümörlerde radyoterapiyle başarı şansı çok düşüktür (örn sarkoma, melanoma).

Tablo 1.

Minimal ve orta derecede şiddetli reaksiyonlar	
Sistitis	6
Proktitis	6
Vajinal nekrozis	2
Sekel olarak	
Vajinal fibrozis	11
Şiddetli komplikasyonlar	
Rektosigmoidal stenozis	4
Rektosigmoidal hemoraji	1
Multipl fistül	1

Wharton JT, Delclos L, Gershenson D M, 1990)

Cerrahi Tedavi

In sutu kanserlerde ve lokalize evre I yukarı vajina lezyonlarda parsiyel vajinektomi yapılabilir. Bu özellikle genç kadınlarda idealdir. Eğer kanser alt vajinada ise alt vaginektomi ile vulvektomi ve inguinal lenf nodu diseksiyonu yapılabilir (11). Çok az sayıdaki seride vajinal kanserlere sadece cerrahi tedavi uygulanmıştır. Johnson ve ark. (12) stage I lezyonlarda her iki tedavi şeklini eşit olarak saptarlarken, Berman (13) ise stage I lezyonlarda %84 cerrahi tedaviyle aşarı,%55 radyoterapiyle başarı sağlamışlardır. Stage II,III,IV lezyonlar radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Geniş merkezi stage IV lezyonları, anterior veya total pelvik ekzenterasyonla tedavi edilebilir.

Kemoterapi

1980'lerden beri genital sistemin squamoz kanserlerinde kemoterapik ajanlar kullanılmaktadır. Özellikle bleomycin, vincristine, ifosamid, mitomisin, cisplatin denenmiştir. Vajinal kanserlere bu kemoterapötik ajanlarla cevap alınmıştır (14).

Tedavi Sonuçları

Radyoterapi sonucunda oluşan nüksler bir problem teşkil etmektedir. Eğer kanser yüksek volüme sahipse nüks daha sık olmaktadır.

Radyoterapi sonrası sistit, proktit, lokal vajinal nekroz, vajinal fibrozis, rektosigmoid kolonda stenoz, rektal hemoraji fistül formasyonu, hematuri ve mesanede fibrozis oluşabilmektedir. Hafif semptomlar tedaviden hemen sonra görülürken şiddetli komplikasyonlar uzun sürede ortaya çıkabilmektedir.

Tablo 1'de MD Anderson Hospital'da radyoterapi uygulanan 115 hastada radyoterapi komplikasyonları verilmektedir.

Majör komplikasyonlar örneğin rektum, mesane ve üretra nekrozu vakaların %08-11'inde bildirilmiştir (15,16). Bu komplikasyonlar genellikle 5000-6000 raddan fazla verildiğinde görülmektedir.

Invasif Vajinal Kanserde 5 yıllık Yaşam Oranları

Stage	Vaka	5 yıllık survey
I	73	56 (%76.5)
II	110	49 (44.5)
III	173	54 (%31)
IV	77	14 (%18.2)
Total	434	173 (%40)

Kucera H, Vauran. Gynecol Oncol (1991; 40:12-16)

Kucera ve Vaura tümör lokalizasyonuna göre de survey oranlarını karşılaştırmışlar ve tümör yukarı 1/3'te ise 5 yıllık survey %60, orta ve alt 1/3'te ise 537, tüm vajinada ise %20 olarak bulmuşlardır.

2. Verriköz Kanserler

Vajinanın en nadir görülen kanserlerinden birisidir. İlk kez 1804 yılında Mortens ve Tilesius tarafından bildirilmiştir. Muhtemelen papillomavirus transformasyonu ile oluşmaktadır.

Gross olarak verriküler ve trabeküler yapıdadır. Tümör genellikle rutin muayene esnasında masif kitle farkedilmesiyle saptanır. Genellikle kanama ilk semptom değildir. Tanıda muayene sırasında biyopsi alınmalıdır.

Tedavi de lokal eksizyon tercih edilebilir ancak rekürrensi siktir. Lenfadenektomi yapıp yapılması tartışmalıdır (17).

3. Sarkoma

Vajen sarkomaları genç ve yaşlılarda görülebilir. Leimyosarkoma, spindle hücreli sarkoma, angiosarkoma, fibrosarkoma, nörofibrosarkoma ve miks mezodermal tümörler genellikle yaşlı hastalarda görülür ve vajen tümörlerinin %2'sini oluştururlar. Embriyonal rabdomyosarkom ise 6 ay 16 yaş arasında görülebilir.

Leimyosarkoma

Adult sarkomalar içinde en sık görülenidir. Genellikle yavaş büyür ve bazen geniş lokal rezeksiyonla kür sağlanabilir. Etyoloji tam bilinmemekle birlikte radyasyonu suçlayan çalışmalar yapılmıştır (18). Tümör vajen boyunca gelişip idrar, defekasyon ve seksüel ilişki problemlerine neden olabilir. Subdermal oldukları için kanama ve vajinal akıntı genellikle geç semptomdur.

Tedavi de olabildiğince geniş lokal eksizyon önemlidir. Radyoterapi nadiren kullanılabilir. Kemoterapötik tedavi günümüzde iyi sonuç vermemektedir.

Angiosarkoma

Bu tümörler eksternal ve internal radyoterapi ile tedavi edilebilirler. Büyük kısmı cerrahi biyopsiyle ortadan kaldırılır.

Retikuloendotelial Tümörler

Çok nadir görülürler. Retiküler hücrelerden köken alırlar. Premenopozal ve postmenopozal hastalarda ortaya çıkabilirler. Kanama en sık görülen semptomdur. Pelvik muayenede kitle palpe edilebilir. Tedavide radyoterapi ve cerrahi tedavi uygulanabilir.

Hemanjiyoperiostoma

Son derece nadir görülen bir tümördür. Mikroskopide kapilleri çevreleyen myoepitelyal hücrelerin proliferasyonu görülür. Tedavi cerrahidir.

Sarkoma Bothroides (Embriyonel rabdomyosarkoma)

Genç infantlarda görülür. Ortalama yaş 2'dir. Infant ve çocuklarda vajinanın en sık görülen tümörüdür. Bu çocukların %90'ı 5 yıldan az yaşar. Çeşitli büyüklük ve lokalizasyonda olabilirler. Genel semptom kanama ve kanlı akıntıdır. Karakteristik olarak multpl, gri kırmızı renkli translusen, ödemli, üzüm benzeri kitlelerdir ve vajinadan dışarı çıkabilirler.

Tedavisi radikal cerrahidir. Ancak başarı oranı düşüktür. Son zamanlarda kemoterapik ajanlar kullanılmaktadır. Radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavinin birlikte kullanıp daha başarılı sonuçlar alındığını gösteren yayınlar mevcuttur.

4. Malign Melanoma

Vajinanın 2. en sık görülen tümörüdür. Vajinal kanserlerin %2.8-5'ini oluşturur (19,20). Vajinanın her yerinde görülebilmekle birlikte daha çok alt 1/3 kısımda görülürler (20). Değişik boyut ve büyüklükte olabilirler. Az diferansiye formları sarkoma veya squamoz hücreli karsinomalardan ayırmak güç olabilir. Bu durumda ultrastrüktürel özelliklerden veya immünoperoksidaz boyama yöntemlerinden faydalanabilir.

Vajinal kanama ve akıntı en sık görülen semptomdur. Radikal cerrahi ve radyoterapi tedavide kullanılmakla birlikte başarı şansı düşüktür. Tümör vajen aşağı 1/3 kısmında ise vajinanın radikal eksizyonu ve radikal vulvektomi tedavi seçeneğidir. Son zamanlarda adjuvan kemoterapi de kullanılmaktadır.

5. Small Hücreli Kanserler

Bu tip neoplaziler pür fonda olabilir veya squamoz ya da glandüler elementler içerebilir. Immunohistokimyasal çalışmalar bu kanserlerin nöroendokrin kökenli olduğunu düşündürmektedir (21). Prognozu kötüdür. Genellikle erken yayılım gösterir. Bazen vakalar ektoptik ACTH salgılamasına bağlı Cushing sendromuyla birlikte olabilir (22). Tedavide cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi kullanılır. VAC rejimi kemoterapik olarak verilebilir (Vinkristin, Adktinomisin, Siklofosfamid).

6. Vajinal Adenozis ve Clear Hücreli Karsinoma

Vajinal adenozis mülleryan tipi glandüler epitelin vajen gelişimi tamamlanmasından sonra vajende bulunmasına verilen isimdir. Bu duruma en çok ilgi in utero dietilstibestrole (DES) maruz kalınmasından sonra ortaya çıkmış olmasından kaynaklanmaktadır. Fakat vajinal adenozis sadece DES'le ilgili bir olay değildir. DES'le ilgili yapılan kohort çalışmalarında vajinal adenozisin daha çok vajen ön duvarında ve üst 1/3 kısımda olduğu saptanmıştır. Fakat aynı zamanda orta ve alt 1/3 kısmına uzanabildiği saptanmıştır. Klasik olarak kırmızı renkli, üzüm benzeri yapılar vajinada görülebilir. Bu durum yüzey epiteli ve/veya stromal glandları içine alabilir. Endoservikal tip mukus hücreleri en sık görülen tiptir. Tuboendometriyal tip hücreler ise

vakaların %25'inde bulunabilir. Yüzey epiteli squamöz metaplaziye gidebilir ve beyaz bir renk alabilir. İmmatür squamöz metaplazide artmış displazi veya squamöz hücreli karsinom riski ise tartışmalıdır. In utero DES'e maruz kalanlarda clear cell kanser hariç diğer kanserlerde artış saptanmamıştır (23). Bcl protoonkogeni ve p53 geni ekspresyonu ise yüksek oranda saptanmıştır (24).

Primer adenokanser ise nadirdir ve daha çok postmenopozal ortaya çıkar. Vajinal clear hücreli adenokanserin genç kadınlarda ortaya çıktığı Herbst ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (26). Bunların çoğu 17-21 yaşlarında ve %65'i in utero DES'e maruz kalmışlardır.%25'inde ise böyle bir hikaye yoktur.

Tümör büyüklüğü 1-30 cm arasında değişebilir. Mikroskopik olarak en sık tubulokistik, papiller ve solid olmak üzere 3 pattern gösterirler. Adenozis %97 vajinal ve %52 servikal clear hücreli karsinoma ile ilişkili bulunmuştur. Eğer tümör boyutu 3 cm²'den küçük, stromal invazyon 3mm'den az, tubulokistik varyant gösteriyorsa bunlar iyi prognoz kriterleridir. İn utero DES'e maruz kalmış kadınlarda risk 1/1000 ile 1/1400 arasında değişmektedir (26).

Lenf nodu metastazları serviks kanserine benzerdir. Stage I'de %18, stage II %30 lenf nodu metastazı saptanmıştır. 5 yıllık yaşam ise stage I'de %90, II'de %80, III'de %37 olarak bulunmuştur (25).

Tedavide cerrahi veya radyoterapidir. Clear hücreli kanserler genç yaşta ortaya çıktığı için problem overlerin ve seksüel fonksiyonun korunmasında ortaya çıkmaktadır. Radikal tedavide histerektomi, lenfadenektomi, vajinektomi (parametriyum, parakolpium) yapılmaktadır. Rekürrens olduğu takdirde bu cerrahi sonrası ise geniş lokal eksizyon, parsiyel vajinektomi veya posterior veya total eksenterasyon yapılabilir. Günümüzde etkili bir kemoterapötik ajan saptanmamıştır.

Vajinal Intraepitelyal Neoplazi (VAIN)

Sık görülmeyen bir durumdur. 1981'de Woodruff literatürde 300 vaka tariflemiştir (27). Etiyolojisi servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gibi ayrıntılı araştırılmamakla birlikte HPV virüsleri suçlanmaktadır (28). CIN gibi seksüel aktif ve reproduktif yaşlarda ortaya çıkar. CIN ile birlikte

sık olarak bulunur. Bu lezyon multisentrik olarak vulva, vajina ve/veya servikste HPV'ye bağlı görülebilir. Bir çok araştırmacı HPV DNA'sını VAIN'de tesbit etmiştir. VAIN I,II,III olarak sınıflandırılabilir. Düşük grade lezyonlar vagen epitelinin 1/3 alt kısmını, yüksek grade lezyonlar ise dış 1/3 kısmını tutar. Karsinoma in situ da ise tüm katmanlarda tutulum vardır. VAIN insidansı ve invazif kansere dönüşme oranı bilinmemektedir.

Kolumnar epitelyum in utero DES'e maruz kalanlarda görüldüğü için bunlarda VAIN görülme insidansında artış olabilir. Böyle bir durumla karşılaşıldığında histolojik derece ve anatomik yayılım bilinmelidir. Çoğu vajinal lezyon gözle görülmez ancak vajen duvarında yükselmiş beyaz epitel görülebilir. Kolposkopi yapılarak tüm vagen değerlendirilmelidir. %4 asetik asit kullanılarak yapılan kolposkopide VAIN beyaz alanlar olarak görülebilir. Ayrıca anal kanal ve vulvada değerlendirilmelidir. Kolposkopik olarak beyaz epitel ve yüksek görünümlü lezyonlarda kaba punktuasyon görülebilir. Mozaizm genellikle görülmez.

VAIN Tedavisi

Intravajinal radyasyon (6500-8000 cGy) ile iyi sonuçlar alınmıştır (29). Fakat overyan fonksiyonların etkilenmesi ve vajinal fibrosis nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Çoğu kadın parsiyel veya total vajinektomi ile tedavi edilmektedir. CIN'de olduğu gibi lokal eksizyon, elektrokoagülasyon, laser vaporizasyon ve 5 FU aplikasyonu VAIN'de tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Daw E. Primary carcinoma of the vagina. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1971;78:853.
2. Herbst AL, Green TH Jr, Uhfelder. Primary carcinoma of the vagina. Am J Obstet Gynecol 1970;106:210-8.
3. Hilborne LH, Fu YS. Intraepithelial, invasive and metastatic neoplasm of the vagina. New York:Churchill Livingstone, 1987;184.
4. Vikki M, Pukkala E, Hakama M. Risk of endometrial, ovarian, vulvar and vaginal cancers after a positive cervical cytology followed by negative cytology. Obstet Gynecol 1998; 92(2):269-73.
5. Goodman A. Primary vaginal cancer. Surg Oncol Clin N Am 1998; 7(2):347-61.
6. Daw E. Primary carcinoma of the vagina. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1971; 77:769.

7. Ireland D, Monaghan JM. The management of the patient with abnormal vaginal cytology following hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:973.
8. Dancuart F, Delclos L, Wharton J T, Silva EG. Primary squamous cell carcinoma of the vagina treated by radiotherapy: A failure analysis- the MD Anderson Hospital Experience 1988.
9. Kucera H, Langer M, Smekal G, Weghaupt K. Radiotherapy of primary carcinoma of the vagina: Management and result of different therapy schemes. *Gynecol Oncol* 1985; 21:87.
10. Perez CA, Camel HM. Long term follow-up in radiation therapy of carcinoma of the vagina. *Cancer* 1982 49:1308.
11. Underwood PB, Smith RT. Carcinoma of the vagina. *Jama* 1971; 217:46.
12. Johnston GA Jr, Klotz J, Boutselis JG. Primary invasive carcinoma of the vagina. *Surg Gynecol obstet* 1983 156:34
13. Ball HG, Berman ML. Management of primary vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 1982; 14:154.
14. Collins HS, Burke TW, Heller PB, et al. Endodermal sinus tumor of the infant vagina treated exclusively by chemotherapy. *Obstet Gynecol* 1989;73:507-9.
15. Copeland LJ, Sneige N, Ordenez N, et al. Endodermal sinus tumor of the vagina and cervix. *Cancer* 1985; 55:2558-65.
16. Fowler WC, Schimidt G, Edelman DA, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia among DES-exposed women. *Obstet Gynecol* 1981; 58:720.
17. Fletcher GH. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. In: Fletcher GH, ed. *Textbook of Radiotherapy*. 3rd ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1980; 720-73.
18. Peters WA, Kumar NB, Anderson WA, Morley GW. Primary sarcoma of the adult vagina proceedings of 16th meeting of the society of gynecologic oncologists, Miami, Florida, Feb. 1985.
19. Chung AF, Casey MJ, Flannery JT, et al. Malignant melanoma of the vagina: reports of 19 cases. *Obstet Gynecol* 1980; 55:720.
20. Iverson K, Robins RE. Mucozal malignant melanomas. *Am J Surg* 1980; 139:660.
21. Fukushima M, Twiggs LB, Okagaki T. Mixed intestinal adenocarcinoma-argentaffin adenocarcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 1986; 23:237.
22. Coleran KM, Burge MR, Crooks LA, Dorin RI. Small cell carcinoma of the vagina causing Cushing's Syndrome by ectopik prouction and secretion of ACTH: a case report. *Gynecol Oncol* 1997; 65(3): 526-9.
23. Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Kaufman RH, Mitterndorf, et al. Cancer risk in women exposed to diethyl stilbestrol in utero. *Jama* 1998; 280(7): 30-4.
24. Waggoner SE, Bauroch DA, Anderson SA, Leigh E, Zagaja UG. Bcl-2 protein expression associated with resistance to apoptozis in clear cell carcinoma of the vagina and cerviks expressing wild type p53. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(6):544-7.
25. Herbs AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolesance: a report of 7 cases including 6 clear cell carcinomas (so called mesonephromas). *Cancer* 1970; 25:745.
26. Herbs AL, Scully RE. Newsletter-Registry for Research on Hormonal Transplacental Carcinogenesis 1983.
27. Woodruff JD. Carcinoma in sutu of the vagina. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:485.
28. Wright VC, Chapman W. Intraepithelial neoplasia of the lower female genital tract:etiology, investigation,and management. *Semin Surg Oncol* 1992;8(4):180-90.
29. Perez CA, Camel HM. Long term follow-up in radiation therapy of carcinoma of the vagina. *Cancer* 1992;49:1308-15.