

Dr. Timur GÜRGAN
Dr. Z. Selçuk TUNCER

YAŞLANAN KADIN VE JİNEKOLOJİK SORUNLAR

GYNECOLOGIC PROBLEMS AND THE ELDERLY WOMEN

ÖZET

Günümüz dünyasında giderek artan yaşlı kadın nüfusu, jinekoloji kliniklerine bu yaş grubundaki kadınların daha çok başvurmasına neden olmaktadır. Jinekolojik problemlerin hemen hepsi bu yaş grubunda görülebilmese rağmen özellikle jinekolojik kanserler, vulvar distrofiler ve ürogenital atrofi önde gelen morbidite nedenleri olarak öne çıkmaktadır. Jinekolojik kanserler tüm kadın kanserlerinin yaklaşık olarak 1/5'ini oluştururlar. Jinekolojik kanserler içerisinde en sık görüleni endometrium kanseridir. Daha az sıklıkla serviks uteri kanseri ve over kanseri görülür. Kadın popülasyonunda hayat boyu endometrium kanseri geliştirme riski %2 civarındadır. Genellikle postmenopozal yaşlı kadınların bir hastalığıdır. Etkin bir tarama yöntemi mevcut değildir. Ancak erken olarak ortaya çıkan vaginal kanama şikayeti olguların önemli bir kısmının erken evrede yakalanmasını sağlar. Temel tedavi yaklaşımı cerrahidir. Yüksek riskli olgularda radyoterapi ve kemoterapi adjuvan olarak kullanılır. Yaşlı kadın popülasyonda inatçı vulva kaşıntılarına sıklıkla rastlanır. Biyolojisinde genellikle vulvar distrofiler tespit edilir. Tanıya vulvar bölgeden kolposkopi altında alınmış biyopsilerle ulaşılır. Histolojik olarak başlıca liken sklerozis ve skuamöz hücre hiperplazisi şeklinde görülür. Tedavilerinde klobetazol gibi potent steroidler kullanılır. Tedaviye dirençli olgularda yüzeyel vulvektomi uygulanır. Postmenopozal dönemde endojen estrogenlerin azalması nedeniyle hormona duyarlı ürogenital sistemde atrofi ortaya çıkar. Bu atrofik sürecin devam etmesi nedeniyle atrofik endometrit ve buna bağlı kanamalar ve üetrovezikal açının desteğinin azalması ile stress inkontinans ortaya çıkar. Hormon replasman tedavisi bu patolojilerin önlenmesi ve tedavisinde yararlıdır.

Anahtar Sözcükler: Endometrium kanseri, Vulvar distrofi, Liken sklerozis, Ürogenital atrofi, Estrojen.

ABSTRACT

Since the life expectancy is increasing, the elderly population is growing in our society. Today the elderly population is the largest contributor to illness and human need. The most common gynecologic problems observed in elderly women population are gynecologic cancers, vulvar dystrophy and genitourinary atrophy. Gynecologic cancers approximately constitute 1/5 of all cancers in women. Endometrial cancer is the most common type of gynecologic cancer. Life time risk for endometrial cancer is 2%. The majority of cases are observed in postmenopausal elderly women. Although no effective screening method exists, most cases can be diagnosed in stage I due to early symptom of vaginal bleeding. The primary method of treatment is surgery. In high risk cases adjuvant radiotherapy or chemotherapy are administered. The prognosis in general is quite good. Pruritis vulva due to vulvar dystrophy is usually seen in elderly women. Histologic types are lichen sclerosus and squamous cell hyperplasia. Potent steroids such as clobetazol are used in treatment of these pathologies. Superficial vulvectomy is reserved for refractory cases. Estrogen deprivation in the postmenopausal period results in atrophy of genitourinary epithelium. Atrophy of genital structures may result in vaginal bleeding or stress incontinence. Estrogen replacement therapy has a role in prevention and treatment of these pathologies.

Key Words: Endometrial cancer, Vulvar dystrophy, Lichen sclerosus, Genitourinary atrophy, Estrogen.

Geliş: 05.05.2000

Kabul: 23.06.2000

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-ANKARA

İletişim: Doç. Dr. Z. Selçuk TUNCER: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. 06100-ANKARA

Tel: (0312) 305 1801

Fax: (0312) 310 76 32

e-mail: zstuncer@hacettepe.edu.tr

YAŞLI POPULASYONUNDA ARTIŞ VE ORTAYA ÇIKARDIĞI SORUNLAR

Giderek artan ortalama yaş süreleri günümüzde daha yaşlı bir popülasyonla karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır. Yaşlı olarak niteleyebileceğimiz kişiler için çeşitli tarifler yapılabilmesine rağmen genel olarak kabul gören sınır 65 yaştır. Batı toplumlarında nüfusun yaklaşık %15'lik kısmı yaşlı popülasyondan oluşmaktadır (128). Bu oranın yıllar içinde giderek daha da artması kaçınılmaz görülmektedir. Yaşlı popülasyon en çok hastalanan ve en çok bakıma muhtaç olan toplum kesimini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar ve kanserler başlıca ölüm sebeplerini oluştururlar (134).

Yaşlı kadın popülasyonunda karşılaşılan jinekolojik problemlerin başında genital kanserler gelir. İnatçı pruritis vulva'ya yol açan vulvar distrofiler de bu dönemde sık görülen genital patolojiler arasındadır. Postmenopozal yaşlı kadınlarda diğer sık görülen bir patoloji ise azalan estrojenlerin neden olduğu atrofik genital sistem değişiklikleridir. Bu yazıda başlıca bu üç konu üzerinde durulacaktır.

JİNEKOLOJİK KANSERLER

Jinekolojik kanserler tüm kadın kanserlerinin yaklaşık olarak 1/5'ini oluştururlar (20). Jinekolojik kanserler içerisinde en sık görülenleri endometrium kanseri, over kanseri ve serviks kanserleridir. Bunların dışında yer alan uterus sarkomları, vulva kanseri, vajina kanseri, tüp kanserleri ve malign trofoblastik hastalıklar nisbeten daha az görülürler. 1994 yılı Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistiklerine göre kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserleri takiben en sık görülen kanserler jinekolojik kanserlerdir (Tablo 1) (20). Uterus kanseri endometrium ve serviks kanserini bir arada içerir. Serviks kanseri olguları tüm uterus kanserlerinin 1/3'ünü oluşturmaktadır. En çok ölüme yol açan kadın kanserleri içerisinde ise over kanseri diğer jinekolojik kanserlerin daha önünde yer almaktadır.

Tablo-1: Kadın kanserleri

En sık görülen kadın kanserleri	
1. Meme kanseri	%32
2. Akciğer kanseri	%13
3. Kolorektal kanser	%12
4. Uterus kanseri	%8
5. Over kanseri	%5

En çok ölüme yol açan kadın kanserleri	
1. Akciğer kanseri	%24
2. Meme kanseri	%18
3. Kolorektal kanser	%11
4. Lösemi & lenfoma	%8
5. Over kanseri	%6

Kadın kanserlerinin önemini ortaya koymak açısından ikinci bir yaklaşım hayat boyu risk değerleridir (Tablo 2). Her üç kadından biri hayatı boyunca bir invazif kansere yakalanmakta ve üç en sık görülen jinekolojik kanserler açısından bu risk toplam olarak %5 civarında olmaktadır (20). Jinekolojik kanserlere yakalanma riskinin büyük bir kısmı 50 yaş üzerinde görülmektedir.

Tablo-2: Kadın kanserlerinde hayat boyu risk

1. Meme kanseri	%12.3	(1/8)
2. Kolorektal	% 5.9	(1/17)
3. Akciğer	% 5.1	(1/19)
4. Endometrium	% 2.2	(1/45)
5. Over	% 1.8	(1/56)
6. Serviks kanseri	% 1.1	(1/91)
Tüm kanserler	%39.2	(1/3)

Görüldüğü gibi kadın kanserleri içerisinde jinekolojik kanserler önemli bir yer tutmaktadır. Jinekolojik kanserler genellikle postmenopozal dönemdeki hastalarda görülürler. Ancak ileri yaştaki kadın popülasyonunda en sık görülen jinekolojik kanser endometrium kanseridir. Bu bakımdan endometrium kanseri hakkında daha ayrıntılı bilgi verilecektir.

ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan kadın genital kanseridir (94). İleri yaşta görülmesi, erken semptom vermesi, erken evrede yakalanması, bu kanserin sık görüldüğü yaşlı kadın nüfusunun giderek artması ve son yıllarda cerrahi yaklaşıma tekrar bir dönüş olması nedeniyle endometrium kanseri jinekolojik kanserler arasında halen ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Endometrium kanserinde etkili bir tarama testinin mevcut olmaması ve kolayca teşhis edilebilecek öncü lezyonların bulunmaması nedeniyle tanı genellikle semptomların ortaya çıkmasından sonra olmaktadır. Bununla beraber olguların büyük bir kısmı erken evrede yakalanabilmekte ancak sık olarak beraber görülen ciddi medikal problemler tedaviyi zorlaştırabilmektedir.

İnsidans: Genel olarak insidansı 70-134 olgu/100.000 kadın olarak bildirilmektedir (32,99). Postmenopozal kadın popülasyonunda ise 1-2/1000/yıl gibi yüksek bir insidans gözlenmektedir (32). 1970-1975 yılları arasında batı ülkelerinde muhtemelen yaygın olarak kullanılan estrojen replasman tedavisine bağlı olarak insidansı iki kat artmış ancak daha sonraki yıllarda progesteronların estrojenlere eklenerek uygulanması nedeniyle insidansı azalmıştır. Yine de son yıllarda 50-59 yaş grubunda nedeni izah edilemeyen hafif bir artış dikkati çekmektedir (129).

Risk faktörleri: Endometrium kanseri özellikle yaşlı kadınların hastalığıdır. Tanı sırasında ortalama yaş 58 civarındadır ve olguların sadece %2-5'i 40 yaş altındadır (29). Olguların %75-80'i postmenopozal dönemdedir.

Obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyonun endometrial kanser yönünden artmış bir risk gösterdiği eskiden beri bilinmektedir (33). Bu konstitusyonel faktörlerin tespit edilmesi bu hastalığın temelinde metabolik-endokrin bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir. Obezite endometrium kanseri yönünden majör bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. 9-23 kg arasında fazla kilosu olanlarda risk 3 kat artarken, 23 kg üzerinde fazla kilosu olanlarda ise risk 10 kat artmıştır (136). Yapılan araştırmalarda androstenedionun periferik yağ dokusunda estrona dönüştüğü ve bu estrogenin yarattığı stimülasyonun endometrial kansere yol açtığı sanılmaktadır (32,99,19,86). Yine şişmanlarda seks hormon bağlayan globülin seviyesindeki düşüğe bağlı olarak serbest estrogenler artmıştır. Bu artmış biyoyararlanım endometrial stimülasyona katkıda bulunmaktadır. Endometrium kanserinde bir risk faktörü teşkil etmesi açısından diabetes mellitusun etkisi tartışmalıdır. Endometrial kanser varlığında glukoz intoleransı 2.4 kat fazla olduğu bulunmuş ancak insülin bağımlı diabette anlamlı bir artış tespit edilememiştir (45,84). Hipertansiyonun günümüzde yapılan araştırmalarda ilişkisi daha ziyade artmış kilo ile ilgili bulunmaktadır (136). Önemi, endometrium kanserli olgularda perioperatif izlemi güçleştirmesinden kaynaklanmaktadır.

Artmış endojen estrogen varlığında veya ekzojen estrogen stimülasyonu olan kadınlarda endometrium kanseri geliştiği eskiden beri bilinmektedir (59,105). Menopoza geç bir yaşta girilmesi endometriumun daha uzun bir süre estrogenik stimülasyona maruz kalmasına yol açmaktadır. Endometrial kanser yönünden sadece aşırı kilo (2.4 kat), geç menopoz (2.5 kat) ve estrogen kullanımı (8.6 kat) önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur (5). İnfertilite ve düşük paritenin endometriumu daha uzun süre unoppose estrojene maruz bıraktığı düşünülmektedir. Gerçekten de polikistik ovaryan hastalık olgularında artmış bir endometrial kanser riski tespit edilmiştir (31). Kronik anovulasyonlu kadında endometrial kanser riski 3.1 iken, nulligravidalar 5 ve daha fazla çocuğu olanlar ile karşılaştırıldığında ise relatif riskin 5 olduğu tespit edilmiştir (88). Estrogen salgılayan overin granuloza hücreli tümörlerde beraberinde %3.5-27 arasında endometrial kanser görülmektedir (29,32,91,129).

Ekzojen estrogen kullanımına bağlı olarak endometrium kanseri riskinde artış görülür. Uzun süre tek başına estrogen kullanımı endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. Birlikte veya siklik olarak kullanılan progestinler ile bu risk büyük oranda azalmaktadır. Kombine oral kontraseptiflerin kullanılmış olması endometrium kanseri riskini azaltmaktadır. Ekzojen estrogen kullanımı sonucunda gelişen endometrium kanseri biyolojik olarak estrojene bağımlı olmayan tipten

daha iyi seyirlidir (40,66,106). 1960'lı yıllarda postmenopozal kadınlara unoppose estrogen verilmesi ile birlikte bu kadınlarda endometrium kanseri riskinde 8 kat artış gözlemlendi (137). Uzun süreli estrogen kullanımı ile endometrium kanseri arasında bir ilişki olduğunu gösteren en güçlü kanıt estrogen ile tedavi edilen gonadal disgenezili vakalardır. Bunlarda 4 ile 20 yıl arasında estrogen kullanımı sonunda endometrium kanseri gelişimi gözlenmiştir (107). Oral alınan estrogenler gibi transdermal ve vajinal olarak kullanılan estrogenler de stimüle edici etkiye sahiptir (22,32).

Nonsteroidal antiestrogen olan tamoxifen'in gösterdiği zayıf bir estrogenik etki bile endometriumu stimüle edebilmektedir (108). Meme kanserli olgularda reküransi önlemek amacıyla kullanıldığında endometrium kanseri riskinin arttığı öne sürülmüştür (32). Ancak günümüzde bu artışın tamoxifene bağlı olmaktan çok meme kanserli hastaların uterus adenokarsinomu geliştirmeye eğilimli olmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Estrogenler ile birlikte kullanılan progestinlerin endometrium kanseri gelişmesi riskini azaltırlar. Bu etkilerini estrogen reseptörlerinin sentezini inhibe ederek yaparlar. Endometrial hücre içinde progesteron tarafından uyarılan 17-B dehidrogenaz enzimi ile estradiolun daha zayıf bir estrogen olan estrona dönüşümü sağlanır (103). Ayrıca estrojene bağımlı oluşan onkogen transkripsiyonunu da inhibe ederler. Günümüzde uterusu olan kadınlarda estrogen replas-man tedavisi verilirken mutlaka progestinler de tedaviye eklenmektedir (55).

Kombine oral kontraseptif kullanmış kadınlarda endometrium kanser riskinde %50'lik bir azalma olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (40,124,125,131). Oral kontraseptiflerin koruyucu etkisinden sorumlu olan uzun süre kullanımda inaktif bir endometrium yaratan progesteronik hakimiyettir. Eskiden kullanılan ve şimdi piyasadan kalkmış olan ardışık tip oral kontraseptifler endometrium kanserinden önemli ölçüde sorumludurlar (121). Bu tip oral kontraseptifler progesteron içermelerine rağmen yeterli doz ve sürede kullanım olmadığı için endometrium kanserini önlemedikleri gibi arttırmaktadırlar.

Uzun süreli sadece estrogen kullanımından sonra gelişen endometrium adenokanserlerinin büyük çoğunluğu minimal myometrium invazyonu yapan iyi diferansiye tümörlerdir (32,119). Bu kanserler genellikle erken evrede yakalanırlar ve tedavilerinin başarı şansı ve prognozu oldukça iyidir (87,99).

Sigara içen kadınlarda estrogen seviyelerinin düşük olduğu ve erken menopoz görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle sigara içenlerde endometrial kanser riskinin azaldığı tespit edilmiştir (83). Bu etki daha ziyade postmenopozal kadınlarda görülmektedir. Pelvis ışınlaması uterus sarkom-

larının gelişmesi açısından bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ancak bu risk endometrial kanser açısından gösterilememiştir (12). Bununla beraber özellikle serviks kanserli olgularda uygulanan radyoterapi, endometrium kanseri açısından koruyucu değildir ve replasman tedavisine ihtiyaç gösteren hastalarda endometrial örnekleme zorunludur (116). Endometrium kanseri serviks kanserinin aksine zencilerde ve düşük sosyoekonomik seviyedeki kadınlarda daha az görülmektedir (32).

Tarama: Günümüzde endometrium kanseri taramasında kullanılabilecek yeterli sensivite ve spesifisitede etkili bir test mevcut değildir. Bu bakımdan kitlesel tarama programları pratik olmamaktadır. Bununla beraber belli yüksek risk faktörlerine sahip kadınların taranması gerekmektedir. Bunlar ekzojen estrogen kullanan postmenopozal kadınlar, obez postmenopozal kadınlar, özellikle ailede endometrium, meme, barsak ve over kanseri öyküsü olanlar ve anovuluar siklus öyküsü olan kadınlardır.

Serviks kanseri ve öncü lezyonlarının taramasında başarıyla kullanılan Pap smear, endometrium kanserinde yeterli sonuçlar verememekte ve olguların ancak yarısında pozitif sonuç elde edilebilmektedir (28). Endoservikal kanalın fırça ile örneklenmesi etkinliği %70-80 civarına çıkartabilmektedir ancak postmenopozal kadınlarda çoğu zaman yeterli bir örnek alınamamaktadır (77,138).

Endometrial kavitenin salin ile irrigasyonu ile elde edilen materyalin sitolojik incelemesi %17-21 yetersiz materyal elde edilmesi ve %30-40 false negatif sonuç vermesi nedeniyle popülerite kazanamamıştır (4). Son yıllarda özellikle postmenopozal kadınlarda transvaginal ultrason ile endometrium kalınlığının ölçülmesi ile endometrial histoloji arasında bir ilişki kurulabilmiştir. Endometrial kalınlığın 5 mm altında olduğu olgularda hiçbir kanser olgusu gözlenmemiştir. Ancak endometrium daha kalın ise endometrial hiperplazi ve kanser yönünden araştırma gereklidir (60).

Klinik özellikler: Endometrium kanserinin en önemli semptomu postmenopozal vaginal kanamadır. Diğer önemli semptomlar ise genellikle piyometra nedeniyle oluşan vajinal akıntı ve ağrıdır. %1-5 olgu ise, asemptomatik hastalarda Pap smear veya benign nedenler düşünülerek yapılan histerektomi spesimenlerinde tespit edilmektedir (29,32,99).

Muayenede genellikle pozitif bir bulgu elde edilememektedir. Endometrium kanserine eşlik eden hipertansiyon ve obezite gibi konstitüsyonel özellikler tespit edilebilir. Bazı ileri evre olgularda asit görülebilir. Yine inguinal ve supraklavikular lenfadenopatiler muayene sırasında yakalanabilir. Jinekolojik muayenede sık metastaz bölgelerinden olan vajen, uretra altı ve introitusa özel önem verilmelidir. Uterus, genellikle eşlik eden myom veya piyometra nedeniyle büyük olarak bulunur.

Endometrium kanserinde kesin tanı endometriyumun histopatolojik incelenimi ile konulmaktadır. Fraksiyone küretaj doku elde etmek için en klasik metoddur. Klinik pratikte endometrial doku elde etmek için genellikle ayaktan kullanılan aspirasyon biyopsisi tercih edilir. Özellikle nedeni küretaj ile tespit edilemeyen vajinal kanamalı olgularda, histeroskopi ve yönlendirilmiş biyopsi faydalı olabilir (122).

Patoloji: Premalign potansiyelleri henüz tam olarak belirlenememiş olmasına karşın günümüzde endometrial hiperplazilerin kansere dönüşebileceği kabul edilmektedir. Atipi içermeyen endometrial hiperplazilerin %1.6'sı kansere dönüşürken bu oran atipi içeren hiperplazilerde %23 olarak bulunmuştur (32,79). Kompleks atipik hiperplazili hastaların %29'unda kanser geliştiği gözlenmiştir (32,79). Atipisiz hiperplaziler medikal tedaviye daha iyi yanıt verirken, atipik hiperplazilerde daha çok persistans ve rekürans gözlenir (43,76). Bu lezyonlarda %10-15 oranında beraberlerinde okült karsinom riski mevcuttur (53,76,78).

Endometrium kanserlerinin çok büyük bir kısmını adenokanserler oluşturmaktadır. Histolojik tipler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Endometrium kanserinin histolojik tipleri

Endometrioid adenokarsinom
Adenoskuamöz karsinom
Seröz papiller karsinom
Clear cell adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Skuamöz hücreli karsinom
İndiferansiye karsinom

Yayılım yolları: Endometrium kanserinin başlıca yayılım yolları komşu yapılara direkt yayılım, exfolie hücrelerin transtubal yayılımı, lenfatik yayılım ve hematojen yayılımdır.

Direk yayılım ile önce myometriyumun penetrasyonu ve nihayet serozanın aşılması safhası oluşur. Aynı yolla serviks ve vajina, tüpler ve parametrium tutulabilir. Gros olarak erken görünen olgularda bile pozitif peritoneal sitoloji ve intraabdominal metastazların tespit edilebilmesi endometrial kanser hücrelerinin retrograd olarak tüpler yoluyla yayılma- bildiğinin bir kanıtıdır. Ancak tübal ligasyon geçirmiş olgularda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir (16). Lenfatik yayılım pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olmaktadır. Paraaortik nodlara fundustan infundibulopelvik liga-mentler boyunca doğrudan yayılımda olabilmektedir. Pelvik lenf nodu metastazı olan olguların genellikle 2/3'ünde paraaortik metastaz görülürken, izole paraaortik metastaz

nadirdir. Vajinal metastazlar doğrudan direk yayılım ile olabildiği gibi servikal tutulum olmadan lenfovasküler kanallar ile de olabilmektedir. Hematojen yayılım en çok akciğerlere olmaktadır, ancak karaciğer, beyin, kemik metastazları da bu yolla görülebilmektedir.

Evreleme: Evre kanser yaygınlığının bir ölçüsüdür. Amaçları tedavinin planlanması, prognozun belirlenmesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için uluslararası ortak bir birimdir.

Günümüzde kullanılan cerrahi-patolojik evreleme prognoza etki eden birçok faktörü bir arada belirlemekte ve hastaya daha uygun bir tedavi planı sunulması olanağını ortaya çıkarmaktadır (Tablo 4) (6,15,16,30,100).

Prognostik faktörler: Evre, histolojik tip, grade, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, tümör büyüklüğü, peritoneal sitoloji, hormon reseptör durumu, lenf nodu tutulumu, DNA ploidi, tedavi şekli en önemli prog-nostik parametreler olarak bilinmektedir (1,6,7,8,9,10,23, 26,27,30,32,35,41,42,44,53,71,85,93,100,102,104,313). Birçok prognostik parametreyi birarada içeren evre halen prognozu belirleme açısından en güvenilir parametre olarak görülmektedir.

Tedavi: Günümüzde en çok kullanılan tedavi yaklaşımı primer cerrahi ve adjuvan radyoterapinin belirli olgularda kombine edilmesidir (65,110,112). Endometrial kanser

tanısı almış olan hasta cerrahi evrelemeye tabi tutulmakta ve çıkarılan spesimende cerrahi patolojik bilgilerin değerlendirilmesi ile adjuvan tedaviye ihtiyacı olan hastalar seçilmektedir. Genel olarak hastaların %50-60'ında ilave bir tedaviye gerek olmadığı tespit edilmektedir. Cerrahi yaklaşım temel tedavi olmakla birlikte medikal olarak inoperabl olgularda ve seçilmiş bazı olgularda radyoterapi temel tedavi protokolü olarak halen kullanılabilir. İlk yaklaşım tüm erken evre düşünülen hastalara histerektomi yapılmasıdır. Histerektomiden sonra uterus intra-operatif olarak değerlendirilir. Grade 3 tümör varsa, grade 2 hastalık ve >2 cm tümör çapı varsa, adenoskuamöz, clear cell, seroz papiller karsinom gibi non-endometrioid histoloji varsa, >%50 myometrial invazyon veya servikal yayılım varsa cerrahi evreleme yapılır. Cerrahi evreleme için orta hat insizyon, peritoneal sitoloji, peritoneal kavitenin dikkatlice eksplore edilmesi, üst abdomen, diafram, omentum, karaciğer, uterus, tüpler, overler, retroperitoneal boşluk, böbrekler palpe edilir, yapışıklıklar açılarak şüpheli kısımlar patolojiye gönderilir. Ekstrafasial total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılır. Cerrahi tedavi sonrasında adjuvan tedavi seçenekleri radyasyon tedavisi, kemoterapi ve hormonal tedavidir. Son iki seçenek genellikle ileri evre hastalıkta ve palyatif amaçla kullanılmaktadır. Cerrahi evreleme sonuçları hastaların postoperatif tedavi planları içinde kullanılacaktır (Tablo 5).

Tablo-4: FIGO Cerrahi Evrelemesi (1989)

IA	G1 2 3	Tümör endometriuma sınırlıdır
IB	G1 2 3	Myometrial invazyon <1/2
IC	G1 2 3	Myometrial invazyon >1/2
IIA	G1 2 3	Endoservikal glandüler tutulum
IIB	G1 2 3	Servikal stromal invazyon
IIIA	G1 2 3	Serozal ve/veya adneksial tutulum ve/veya (+) peritoneal sitoloji
IIIB	G1 2 3	Vajinal metastaz
IIIC	G1 2 3	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazi
IVA	G1 2 3	Mesane ve/veya rektum tutulumu
IVB	G1 2 3	Uzak metastaz, intraabdominal ve/veya inguinal tutulum

Tablo-5: Endometrium kanserinde adjuvan tedavi protokolü (32)

Evre IA/B	Grade 1	Yakın takip
	Grade 2	Internal radyoterapi (RT)
	Grade 3	Eksternal pelvik RT
Evre IC/II	Grade 1-2-3	Eksternal pelvik RT
Evre IIIA	Peritoneal sitoloj(+)	P 32
	Adneksial yayılım	Eksternal pelvik RT
Evre IIIB	Grade 1-2-3	Eksternal inguinal+pelvik RT
Evre IIIC-IV	Grade 1-2-3	Tüm abdominal RT+kemoterapi

Prognoz: Genel olarak 5-yıllık yaşam %66.9 bulunmuştur (44). Bu oran evre I'de %76.3, evre II'de %56.4, evre III'de %31.5, evre IV'de %10.3 olarak bulunmuştur.

PRURİTİS VULVA VE VULVAR DİSTROFİ

Vulva bölgesinin kaşıntısı için kullanılan pruritis vulva semptomu kadın için en çok rahatsız edici semptomların başında gelir. Etyolojisinde, diabet ve mantar enfeksiyonları gibi, bir çok patoloji olabilmesine rağmen özellikle yaşlı hasta grubunda ciddi pruritis vulva nedenlerinin başında vul-var distrofiler gelir. Distrofi terimi anormal beslenmeyi tarif eden bir terimdir. Günümüzde dahi birçok yönü tam olarak iyi tanımlanamayan bu patoloji spektrumunu anlayabilmek için tarihsel gelişimini kısaca belirtmek gerekir.

Vulvar kaşıntı ile ilgili ilk yazılı bilgiler 1875 yılına kadar uzanır (132). Daha sonra distrofi olarak tanımlanacak vulva hastalıkları ilk olarak "craurosis vulva" başlığı altında incelenmiştir (58). Vulvar distrofi terimi ise ilk defa 1961 yılında Jeffcoate ve Woodcock tarafından vulvanın tedaviye yanıt vermeyen lökoplaki, lökoplakik vulvit ve craurosis vulva gibi hastalıkları için kullanılmıştır (69). Aynı grup daha sonra vulvanın nedeni bilinmeyen hastalıkları için "kronik vulvar distrofi" terimini kullanmışlardır (70). Vulva distrofileri; atrofik, hiperplastik ve miks olmak üzere üç grupta toplanmıştır (54). 1975'te ise Uluslararası Vulva Hastalıkları Çalışma Grubu (ISSVD) vulvar hastalıkları; vulvar atipi, vulvar distrofiler, Paget hastalığı ve skuamöz hücreli in situ karsinom olmak üzere dört grupta toplamıştır (52,82). 1982'de deride beyaz lezyonlara neden olan vulvar hastalıklar için yeni bir sınıflama önermişlerdir (117) Bu sınıflamada distrofi terimi kaldırılmış, hipertrofik distrofi için vulvar epitelyal hiperplazi terimi kullanılmıştır. Daha sonra yine vulvar distrofi teriminin kullanılmasını gerektiğini öne sürülmüştür (48). ISSVD konuya açıklık getirebilmek, tam ve tedavide karşılanılan zorlukları azaltmak amacıyla 1987'de yeni bir sınıflama önermiştir (Tablo 6). Bu sınıflamaya göre vulvanın non-neoplastik intraepitelyal hastalıkları; skuamöz hücre hiperplazisi, liken sklerozis ve diğer dermatozlar olmak üzere üç grupta toplanmıştır. Daha önceki sınıflamalardan en önemli farklılıkları hipertrofik distrofi yerine skuamöz hücre hiperplazisinin kullanılması ve atipi gösteren lezyonların sınıflamaya dahil edilmemesidir. Daha önce yapılan sınıflamalarda, liken sklerozis hiperplazi ile birlikte bulunduğu zaman mikst distrofi terimi kullanılır iken, yeni sınıflamaya göre her ikisinin ayrı olarak belirtilmesi gerekmektedir. Ayrıca liken sklerozisle birlikte görülen hiperplazilerin büyük bir bölümünün gerçek hiperplazi olmadığı, kronik kaşıntıya bağlı reaktif hiperplazi olduğu düşünülmektedir (2,75,111).

Tablo-6: ISSVD Vulvanın nonneplastik epitelyal lezyonları(1987)

- I. Liken sklerozis
- II. Skuamöz hücre hiperplazi (daha önceki hiperplastik distrofi)
- III. Diğer dermatozlar (Psöriazis gibi)

Skuamöz hücre hiperplazisi: Skuamöz hücre hiperplazileri (hiperplastik distrofi) vulvar distrofilerin %21-51'ini oluşturmaktadırlar (51,126). Hastalar genellikle 50 yaşın altındadır (74). En çok tutulan bölgeler labia majora, labia minörlerin dış kısmı, intralabial sulkus ve klitoris bölgesidir. En sık görülen semptom kaşıntıdır. Kaşıntının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, terminal sinir liflerindeki dejenerasyon ve inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Kaşıntı liken sklerozise oranla daha şiddetlidir. Kaşıntıya bağlı olarak mukoza ve derideki kalınlaşma dahada artar ve ekzoriyasyonlar görülebilir. Ayrıca ekzoriyasyon bölgelerinde sekonder enfeksiyonlar gelişebilir. Nadiren ağrı ve acı hissi görülebilir. Klinik olarak vulva derisi pembe ve kırmızı renkte olup, üzerinde gri keratin tabakaları görülür. Deri sınırları oldukça keskinleşmiştir ve ekzoriyasyonlar görülebilir.

Liken sklerozis: Liken sklerozisin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber erişkin kadın popülasyonda 1/300 ile 1/1000 arasında bir insidansı olduğu belirtilmektedir (130). Genellikle postmenapozal dönemde görülmekle beraber, her yaşta görülebilir. Çocukluk çağında bile olgular bildirilmektedir (25). Herhangi bir coğrafi dağılım göstermemekle birlikte beyaz ırkta daha sık görülür (67,123).

İlk defa 1887 yılında Henri Hallopeau tarafından "liken planus atrofikus" olarak tanımlanmıştır (52). Daha sonra kraurosis vulva, primer atrofi, lokoplakinin atrofik evresi ve liken sklerozis et atrofikus gibi terimler kullanılmıştır. Ancak liken skleroziste epitelin metabolik olarak aktif olduğu ortaya konduktan sonra, "et atrofikus" terimi tanımdan çıkarılmıştır (34,50,135).

Liken skleroziste lezyonlar klasik olarak "8" veya anahtar deliği şeklinde dağılım göstererek, labia majör, perine ve perianal bölgeye yerleşir. Perine ve perianal bölge dışında en çok tutulan bölge ise klitoristir. Lezyonların görünümü sigara ve parşömen kağıdı şeklindedir ve deri oldukça incelmıştır. Uzun süre tedavi edilmeyen lezyonlar sonuç olarak yapışıklıklar, klitoral fimozis, introital daralma ve koitus güçlüğü görülebilir. Yapışıklıklar deri kıvrımlarında ve fissürler arasında oluşabilir. Ayrıca uzun dönemde labia minörler atrofikleşerek tamamen ortadan kaybolabilir. Liken sklerozis ilzyonları vulva dışında da görülebilir (92).

En çok görülen semptom kaşıntıdır. Ayrıca yapışıklıklara bağlı ağrı ve introitustakî daralmalar sonucunda disparoni görülebilir. Hiperplastik distrofiye olduğu gibi kaşıntıya

bağlı ekskoriasyonlar, fissürler ve sekonder enfeksiyonlar görülebilir. Derinin incelmeyeine bağlı olarak küçük hematomlar, ekimozlar ve telenjektaziler görülebilir. Nadiren hastalar asemptomatik olabilir.

Etyoloji: Vulvar distrofilerin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hipertrofik distrofi için öne sürülen herhangi bir faktör bulunmamakla beraber liken sklerozis etyolojisinde öne sürülen faktörler başlıca kronik travma, allerjik reaksiyon, diette karoten eksikliği, psikosomatik özellikler, derideki metabolik bozukluklar ve kronik vulvar enfeksiyonlardır (89,90,109). Bunların dışında da birçok faktör üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

Liken sklerozisli hastalarda serum serbest testosteron ve androstenedion düzeylerinin normalden daha yüksek olduğu, dihidrotestosteron düzeyinin ise normalden düşük olduğu görülmüştür (49). Tedaviden sonra bu değerlerin normaleştiği, hatta dihidrotestosteron düzeyinin normale oranla daha yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür. Bu bulgular sonucunda testosteronun, aktif metaboliti olan dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan 5-alfa redüktaz enzimi eksikliğinin etyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak dihidrotestosterona reseptör düzeyinde yanıtızsızlık ile karakterize testiküler femi-nizasyonda liken sklerozisin sıklığında bir artış saptanamamıştır (101).

Liken skleroziste organ spesifik antikörlara ve otoimmün hastalıklara normal popülasyona oranla daha sık rastlanmaktadır (57,62,95). Bu hastalarda aklorhidri, otoimmün tiroitit, pernisiyöz anemi, diabet ve vitiligo gibi otoimmün hastalıkların görülme olasılığı yüksektir. Dermisteki lenfoplazmositer hücre infiltrasyonunun bu otoimmün mekanizmadan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (127). Immüno Floresan teknikleri ile yapılan çalışmalarda, hastalarda dermo-epidermal birleşkede fibrin depolanması olduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca bazal laminada IgM ve kompleman 3 depolanması tespit edilmiştir (39). Epidermal T-lenfosit aktive edici faktör, urogastrom, epidermal growth faktör ile distrofi gelişimi arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır (81,118).

Liken skleroziste familial bir eğilim söz konusu olabilir. Bugüne kadar literatürde 15 liken sklerozisli aile bildirilmiştir (96). Liken sklerozisin HLA grupları ile ilişkisi tartışmalıdır (47,61,64,80,120). HLA-B40, HLA Aw30/31, HLA-B44 sıklıkla bulunan HLA tipleridir.

Yapılan araştırmalarda liken sklerozisli hastalarda deride elastaz aktivitesinde artma olduğu gösterilmiştir (38,56). Vulvar distrofiler ile human papillomavirus arasında bir ilişki bulunamamıştır (11,72). Doku çalışmalarında glukoz, alkalin fosfat ve adozin trifosfat metabolizmasının normale göre daha yüksek olduğu görülmüştür (98,115,135). Distrofi nedeniyle vulvektomi yapılan ve flap kaydırılan

hastalarda bile rekürens olduğu görülmesi sistemik bir nedenin hastalığa yol açtığını düşündürmektedir (36).

Kanserle ilişki: Literatürde vulvar distrofilerin invazif vulva kanseri ile birlikte görülme olasılığı %1-5 iken beraberinde atipi görülme olasılığı ise %1,9-8 olarak bildirilmiştir (11,21,34,37,46,51,63,70,74,97,109,135). Genel olarak skuamöz hiperplazili olgularda atipi mevcudiyeti daha yüksek orandadır. Günümüzde vulvar distrofilerin vulva kanserine ilerlemediği görüşü hakimdir.

Patoloji: Skuamöz hücre hiperplazisi histolojik olarak epitelial proliferasyon ve bunun sonucunda rete peg'lerde genişleme (akantozis), keratin tabakasında genişleme (hiperkeratoz) ve derin inflamatuvar reaksiyonla karakterizedir (48,75,92).

Liken skleroziste mikroskopik olarak hiperkeratoz, epitelde inceme, rete peg'lerde düzleşme ve bazal tabakada sitoplazmik vakualizasyon görülür. Elastik hücreler tamamen kaybolmuştur (63). Epidermin hemen altında; homojen, pembe boyanan, kollajen görünümünde ve hücreden fakir bir tabaka görülür. Bu tabakada nadiren ödem görülebilir. Hemen altında ise plazma hücresi ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar bir tabaka gözlenir. Ayrıca liken sklerozisle beraber hiperplastik hücre odakları da görülebilir. Lezyonlarda hiperplastik odaklara rastlanabilir (73,74). Ultrastrüktürel olarak liken skleroziste kollajen aktivitesinin normalden daha aktif olduğu, kapiller sayısının azaldığı ve mela-nositlerinin büyük bir bölümünün yok olduğu görülür (89).

Tanı: Vulvar distrofilere semptom ve muayene bulgularının tanıda önemli bir yeri olmasına karşın, kesin tanı kolposkopik biyopsiye dayanır. Ayrıca kolposkopik inceleme ile lezyon yaygınlığının saptanması, tedavinin planlanmasında da yardımcı olur. Bu hastalarda hastalığa yol açabilecek nedenler ve eşlik edebilecek otoimmün hastalıklarda araştırılmalıdır.

Tedavi: Tanı konulduktan sonra öncelikle hastalığın şiddetini arttıran faktörlerin eliminasyonu tedavinin etkinliğini artırır. Örneğin hastanın emosyonel durumunun düzeltilmesi, naylon ve polyesterden yapılmış iç çamaşırlar yerine pamuklu iç çamaşırlar giyilmesi, topikal sprey, parfüm ve deodorant kullanımına son verilmesi, banyodan sonra vulvar bölgenin kurutulması önemlidir.

Skuamöz hücre hiperplazisinde en etkili tedavi yöntemi kortikosteroidli pomadlardır (13,24,74). Bunun için flucinolone acetone, triamcinalone acetone veya eşdeğer dozlarda olmak üzere diğer kortikosteroidlerde kullanılabilir. Son yıllarda klobetazol en çok kullanılan kortikosteroid haline gelmiştir. Ayrıca betametazon ile güçlü bir antipruritik ajan olan krotamitonun karışımı veya hidrokort-

tizonun krotamiton ile karışımı da kullanılabilir. Tedaviye yanıt oldukça yüksek olup, semptomatik iyileşme % 90 dolayındadır (3,24,48).

Liken skleroziste tedavi yöntemlerinden birisi de testosteron preparatlarıdır (17,96). Bunun için genellikle % 2'lik testosteron propionat kremleri kullanılmaktadır. Hazırlanan krem günde 2-3 defa ve 6-12 hafta süre ile uygulandıktan sonra, uygulama sıklığı giderek azaltılarak haftada 1-2 defalık uygulamaya geçilir. Semptomlar gece arttığı için, gece uygulanması tercih edilmelidir. Genellikle uzun süreli bir tedavi testosteron tedavisini yan etkiler dolayısı ile tolere edemeyenlerde ve çocuk hastalarda % 1-2'lik progesteron kremleri kullanılabilir (68). Progesteron tedavisinde yanıt daha geç ortaya çıkmakla beraber, etkinlik yönünden testosteron ile aynıdır.

Yüzeysel (skinning) vulvektomi ve greft yapılan hastalarda distrofide rekkürens görülebildiği için tedavide vulvektomi önerilmemektedir (36). Ancak atipi ile birlikte görülen liken sklerozisli hastalarda veya medical tedavilere refrakter olgularda cerrahi tedavi denenebilir.

ATROFİK DEĞİŞİKLİKLER

Menopozdan sonra oluşan hipoestrogenik ortamın yıllarca devam etmesi sonucunda ileri yaşlarda vaginal mukozal yüzeysel atrofi ortaya çıkar. Bu atrofi üriner sistem epitelinde de görülür. Ayrıca pelvik bölgede destek görevi gören muskulofasial yapıların gerginliği hipoestrogenik ortam neticesinde azalır. Sonuç olarak urogenital atrofi hastanın yaşam kalitesini belirgin olarak etkileyen semptom ve bulgulara yol açar. Bunlar sıklıkla vaginit, pruritis, disparani ve vaginal stenozdur. Disüri, urge inkontinans ve sık idrara çıkma üriner sistem epitel atrofisine bağlı olarak sıklıkla tabloya katılır. Sık olarak oluşan reküren idrar yolu infeksiyonları estrogen replasman tedavisine iyi cevap verirler (114). Postmenopozal dönemde stress inkontinans olguları estrogenin uretral mukoza üzerine etkisine bağlı olarak %50 oranında düzelir (14,133). Pelvik relaksasyonun komponentleri olan sistosel, ütrosel, rektosel ve uterin prolaps sadece estrogen yetmezliği sonucu oluşmazlar ancak özellikle doğum travmalarına bağlı oluşan bu patolojiler estrogen yetmezliği sonucunda ileri yaşlarda şiddetlenirler. Urogenital atrofi sonucu ortaya çıkan semptomlarda iyi sonuç alınabilmesi için uzun süreli estrogen tedavisine ihtiyaç vardır. İlk sonuçlar 1. ay sonunda alınabilirken tatminkar bir sonuç için 6-12 aylık bir tedaviye gerek vardır.

Postmenopozal kanama nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık 1/3 kadarı atrofik endometrit ve vaginit nedeniyle ortaya çıkar. Burada kanamanın genital sistem epitelinin atrofisi neticesi aşırı incelmeye nedeniyle ortaya çıktığı sanılmaktadır. Bu hastalarda estrogen replasman tedavisi epitelyal yapıları destekleyerek kanamanın durdurulmasını sağlar.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Günümüz dünyasında giderek artan yaşlı kadın nüfusu jinekoloji kliniklerine bu yaş grubundaki kadınların daha çok başvurmaya neden olmaktadır. Jinekolojik problemlerin hemen hepsinin bu yaş grubunda görülebilmeye rağmen özellikle jinekolojik kanserler, vulvar distrofiler ve urogenital atrofi önde gelen morbidite nedenleri olarak öne çıkmaktadır. Bu patolojilerin taranabilmesi, erken tanınması ve nihayet önlenmesi düzenli bir jinekolojik muayene programı ile büyük ölçüde mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: A histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2:9
2. Ackerman AB, Ragaz A. Lichen sclerosus et atrophicus. The lives of lesions. New York: Masson 1984.
3. ACOG technical Bulletin number 139-January 1990. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 35:269.
4. Anderson DG, Eaton CJ, Galinkin LJ, Newton CW, Haines JP, Miller NF. The cytologic diagnosis of endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:376.
5. Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB. Endometrial cancer and estrogen use: report of a large cancer-control study. *N Eng J Med* 1979; 30:9.
6. Ayhan A, Yaralı H, Urman B, Yüce K, Günalp S, Ayhan A, Havloğlu S. Comparison of clinical and surgical-pathologica staging in patients with endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1990; 43:33,
7. Ayhan A, Yaralı H, Yüce K, Ayhan A. Lymph node metastases in early endometrial cancer. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1990;30(1):443.
8. Ayhan A, Yaralı H, Ayhan A. Endometrial Carcinoma. A pathological evaluation of 142 cases with and without associated endometrial hyperplasia. *J Surg Oncol* 1991; 46:182.
9. Ayhan A, Tuncer R, Tuncer ZS, Yüce K, Küçükali T. Correlation between clinical and histopathological risk factors and lymph node metastases in early endometrial cancer (a multivariate analysis of 183 cases). *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4:306.
10. Ayhan A, Yüce K, Gürkan T, Ayhan A, Arıbaş E, Fırat D. Correlation of estrogen receptors with prognostic factors in endometrial carcinoma. *Hacettepe Med J* 1988; 21(2):87.
11. Barbero M, Micheletti M, Borgno G. Vulvar dystrophies in young and premenopausal women. *J Reprod Med* 1988; 33(6):555.
12. Barnhill D, Heller P, Dames J. Persistence of endometrial activity after radiation therapy for cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66:805.
13. Bergman A, Karram M, Bhatia NN. Local steroid application for hyperplastic dystrophy of the vulva: clinical and pathologic evaluation. *J Reprod Med* 1988; 33(6):542.
14. Bhatia NN, Bergman A, Karram MM: Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 15.

15. Bigelow B, Vekstein V, Demopoulos RI. Endometrial carcinoma stage II: Route and extent of spread to the cervix. *Obstet Gynecol* 1983; 62:363.
16. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer. I. Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 68:825.
17. Bracco EL, Carli P, Sonni L. Clinical and histopathologic effects of topical treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Reprod Med* 1993; 38:37.
18. Bushkell LL, Friedrich EG, Jordon RE. An appraisal of routine direct immunofluorescence in vulvar disorders *Acta Dermatol Venereol (Stockholm)* 1981; 61:157.
19. Calanog A, Sall S, Gordon GG, Southern AL. Androstenedion metabolism in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:553.
20. Cancer facts and figures, New York, American Cancer Society, Inc., 1995.
21. Cario GM, House MJ, Paradinas FJ. Squamous cell carcinoma of the vulva in association with mixed vulvar dystrophy in an 18 year old girl. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91:87.
22. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK. Biological effects of transdermal estradiol. *N Eng J Med* 1986;314:1615.
23. Christopherson WA, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma: A clinical pathological study of 46 cases. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:534.
24. Cinberg BL. Postmenopausal pruritus vulvac. *Am J Obstet Gynecol* 1945; 49:647.
25. Clark JA, Muller SA. Lichen sclerosis et atrophicus in children. *Arch Dermatol* 1967; 95:476.
26. Clais G, Descamps P, Vitu L, Body G, Lansac J, Bougnoux P, Floch OL. Is lymphadenectomy useful in the treatment of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38:71.
27. Creasman WT, Morrow CP, Bundy L. The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:773.
28. Creasman WT, Weed JC. Screening techniques in endometrial cancer. *Cancer* 1976; 38:436.
29. Creasman WT, Weed JC. Carcinoma of endometrium (FIGO stages I and II): Clinical features and management. in: *Gynecologic Oncology* (Coppleson M, Ed.). Churchill Livingstone, Edinburg pp. 1987: 775-789.
30. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathological spread patterns of endometrial cancer (A Gynecologic Oncology Group Study). *Cancer* 1987; 60:2035.
31. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61:403.
32. Currie JL. Malignant tumors of the uterine corpus. In *Te Linde's Operative Gynecology* (Thompson JD, Rock JA, Eds.) J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992: 1253-1302.
33. Davies JL, Roscnhcinc NB, Antunes CMF, Stalley PD. A review of the risk factors for for endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36:107.
34. De Oliveira JM, Saleiro V. Involucrin expression in vulvar lesions. *J Reprod Med* 1986; 31(9):828.
35. Disaia PJ. Risk factors in recurrent patterns in stage I endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 151:1009.
36. di Paola GR, Rueda-Leverone NG. Lichen sclerosis of the vulva recurrent after myocutaneous graft: a case report. *J Reprod Med* 1982; 27:666
37. di Paola GR. The problem of so-called precancerous lesions of the vulva: Ten years of prospective experience. *Eur J Gynecol Oncol* 1980; 1:20.
38. Douglas CP, Barnes CFJ. Proteolytic enzyme activity measured on extracellular matrix in vulvar dystrophies. *J Obstet Gynecol* 1986; 6(3): 193.
39. Dickie RJ, Horne CH, sutherland HW, Bewsher PD, Stankler L. Direct evidence of localised immunological damage in vulvar lichen sclerosis et atrophicus. *J Clin Pathol* 1982; 35:1395.
40. Drill VA. Rclationship of estrogens and oral contraceptives to endometrial cancers in animals and women. *J Reprod Med* 1980; 24:5.
41. Ehrlich CE, Young PCM, Stechman FB. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:796.
42. Fanning J, Evans MC, Peters AJ. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989; 32:288.
43. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:126.
44. FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 28:189.
45. Fox H, Sen DK. A controlled study of the constitutional stigmata of endometrial adenocarcinoma. *Brit J Cancer* 1970; 24:30.
46. Franklin EW III, Rutledge FD. Epidemiology of epidermoid carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1972; 39:165.
47. Friedrich EG Jr, Maclaren NK. Genetic Aspects of vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:161.
48. Friedrich EG Jr. Vulvar dystrophy. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28:178.
49. Friedrich EG, Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 1984; 310:188.
50. Friedrich EG, Julian CG, Woodruff JD. Acridine orange fluorescence in vulvar dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90(8):1281.
51. Friedrich EG Jr, Burch K, Bahr JP. The vulvar clinic an eight year appraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:1036.
52. Friedrich EG Jr. New nomenclature for vulvar disease. Report of the committee on terminology. *Obstet Gynecol* 1976; 47:122.
53. Gal D, Edman CD, Vellios F, Forney JP. Long term effects of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:316.
54. Gardner HL, Kaufman RH. *Benign disease of the vulva and vagina*. St Louis: Mosby 1969.
55. Gelfand MM, Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989; 74:398.

56. Godeau G, Frances C, Hornebeck W, Brechemier D, Robert L. Isolation and partial characterization of an elastase type protease in human vulva fibroblasts: its possible involvement in vulvar elastic tissue destruction of patients with lichen sclerosus et atrophicus. *J Invest Dermatol* 1982; 78:270.
57. Goolamali SK, Barnes EW, Irvine WJ, Shuster S. Organ specific Antibodies in Patients with lichen sclerosus. *Br Med J* 1974; 4:78.
58. Graves WP, Smith G VS. Craurosis vulvac. *JAMA* 1929; 92:1244.
59. Gusberg SB. Precursors of corpus carcinoma: Estrogen in adenomatous hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1947; 54:905.
60. Hanna JH, Brady WK, Hill JM, Phillips GL. Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test. *Obstet Gynecol* 1983; 147:872.
61. Harrington CI, Gelsthorpe K. The association between lichen sclerosus et atrophicus and HLA-B40. *Br J Dermatol* 1981; 104:561.
62. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104:563.
63. Hart WR, Norris HJ, Helwig EB. Relation of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to the development of carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 45(4):369.
64. Holt PJA, Darke C. HLA antigens and allotypes in lichen sclerosus et atrophicus. *Tissue antigens* 1983; 22:89.
65. Homesley HD, Boronow CR, Lewis JL. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium at Memorial-James Ewing Hospitals 1949-1965. *Obstet Gynecol* 1976; 47:100.
66. Horowitz RI, Feinstein AR. Alternative analytic methods for case-control studies of estrogens and endometrial cancer. *N Eng J Med* 1978; 298:1089.
67. Jacyk WK, Isaac F. Lichen sclerosus et atrophicus in Nigerians. *J Natl Med Assoc* 1979; 71:387.
68. Jasionowski EA, Jasionovski PA. Further observations on the effect of topical progesterone on vulvar disease. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:565.
69. Jeffcoate TNA, Woodcock AS. Premalignant conditions of the vulva, with particular reference to chronic epithelial dystrophies. *Br Med J* 1961; 2:127.
70. Jeffcoate TNA. Chronic vulva dystrophies. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95(1):61.
71. Jones HW: Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1975; 30:147.
72. Karram M, Tabor B, Smotkin D. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid from vulvar dystrophies and vulvar intraepithelial neoplastic lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:22.
73. Kaufman RH. Hyperplastic dystrophy. *J Reprod Med* 1976; 17:137.
74. Kaufman RH, Gardner HL, Brown D Jr, Beyt Y. Vulvar dystrophies: an evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120(3):363.
75. Kiryu H, Ackerman BA. A critique of current classifications of vulvar diseases. *Am J Dermatopathol* 1990; 12(4):377.
76. Kjorstad KE, Welander C, Halvorsen T, Grude T, Onsrud M. Progestogens as primary treatment in premalignant changes of the endometrium. In *Endometrial Cancer* (Bush L, King A, Taylor S, Eds.) Bailliere Tindall, London 1978: 188.
77. Koss LG, Scheriber K, Moussouris H, Oberlander SG. Endometrial carcinoma and its precursors. Detection and screening. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25:49.
78. Kurman JR, Kaminski PF, Motris HJ. Endometrial carcinoma. in *Blaustem's pathology of the female genital tract*, 3rd edition (Kurman RJ, Ed.), Springer Verlag, New York, 1987 324.
79. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. *Cancer* 1985; 56:403.
80. Lavery HA, Pinkerton JHM, Middleton D. HLA tissue typing and chronic vulvar dystrophy. *Br J Obstet Gynecol* 1984 91:694.
81. Lavery HA, Pinkerton JHM. Vulvar dysrophy: its aetiology and classification, In (Morrow CP and Bonnar J, eds): *Recent Clinical development in Gynecologic Oncology*. Raven Press NewYork. 1983: I-I4.
82. Lavery HA. Vulvar dystrophies: new approach. *Clin Gynecol Obstet* 1984; 11:155.
83. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW. Cigarette smoking and risk of endometrial cancer. *N Eng J Med* 1985; 313:593,
84. Levi F, Franeschi S, Negri E, LaVecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71:3775.
85. Lewis B, Cowdell R_T Stallworthy JA. Adenocarcinoma of the body of the uterus. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1970; 77:343.
86. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siteri PK. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:448.
87. Mack TM, Pike MC, Henderson BE, Pfeffer RI, Gerkins VR, Arthur M, Brown SE, Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. *N Eng J Med* 1976; 249:1262,
88. MacMahon B: Risk factors for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1974; 2:122.
89. Mann PR, Cowan MA. Ultrastructural changes in four cases of lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 1983; 89:223.
90. Markowska J, Janik P, Wiese E, Ostrowski J. Leukoplakia of the vulva locally treated by 13-cis retinoic acid. *Neoplasma* 1987;34(1):33.
91. McDonald TW, Malkasian GD, Gaffey TA. Endometrial cancer associated with feminizing ovarian tumors and polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol* 1977; 94:654,
92. McKay M. Vulvar dermatoses. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(3):216.
93. McLellan R, Dillon MB, Currie JL, Rosenshein NB, Peritonal cytology in endometrial cancer: A review, *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44:711.
94. Mencaglia L, Valle RF, Perino A, Keith LG. Early detection of endometrial carcinoma and its precursors. *Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility*. 1988; 11(5):177

95. Meyrick-Thomas RH, Holmes RC, Rowland-Payne CME, et al. The incidence of development of autoimmune diseases in women after the incidence of development of autoimmune diseases in women after the diagnoses of lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol* 1982; 107:29.
96. Meyrick-Thomas RH, Ridley CM, Shenwood F. The lack of association of lichen sclerosus et atrophicus with HLA-A and B tissue antigens. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9:290.
97. Micheletti L, Borgno G, Barbera M. Cellular atypia in vulvar dystrophies. *J Reprod Med* 1988; 33(6):539.
98. Mollica G, palmara D, Campagna A- Histochemical data on adenosine triphosphatase and alkaline phosphatase in the human vulva. *Minerva Gynecol* 1966; 18:1138.
99. Morrow CP, Townsend DE. Tumors of the endometrium. In: *Synopsis Of Gynecologic Oncology* (Morrow CP, Townsend DE, Eds.) A Wiley Medical Publication. New York 1987: 159-205.
100. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE : Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55.
101. Morrow CP, Townsend DE. *Synopsis of Gynecologic Oncology*. A Wiley Medical Publication 1987: 5.
102. Moore DH, Fower WC, Walton LA, Droegemueller W. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 180.
103. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD. Estrogen replacement therapy. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54:74.
104. Nori D, Hilaris BS, Tome M. Combined surgery and radiation in endometrial carcinoma: An analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:489.
105. Novak E, Yui E. Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1936; 32:674.
106. Ory HW: Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *J Am Med Assoc* 1983; 249:1600.
107. Ostor AG, Fortune DW, Evans JH. Endometrial carcinoma in gonadal dysgenesis with and without estrogen therapy. *Gynecol Oncol* 1978; 6:316.
108. Ozasa H, Noda Y, Mori T. A dynamic test of hormonal sensitivity of gynecologic malignancy by use of an antiestrogen tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1120.
109. Panet-Raymond G, Girard C. Lichen sclerosus et atrophicus. *Can Med Assoc J* 1979; 106:1332.
110. Phillips GL, Prem KA, Adcock LL, Twiggs LB. Vaginal recurrence of adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1982; 13:323.
111. Pincus SH, Stadecker MJ. Vulvar dystrophies and noninfections inflammatory conditions. *Pathology of the vulva and vagina*. Churchill Livingstone. 1987.
112. Piver MS, Yazigi R, Blumenson L, Tsukada Y. A prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus radium and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1979; 54:85.
113. Pliskow S, Penalver M, Averette HE. Stage III and IV endometrial carcinoma: A review of 41 cases. *Gynecol Oncol* 1990;38:210.
114. Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Eng J Med* 1993; 329:753.
115. Rigano A, Mollica G. Histochemistry of some enzyme activities of glucose metabolism in the normal and pathological human epithelium. *Minerva Gynecol* 1966; 18:1131.
116. Rodríguez J, Hart WR. Endometrial cancers occurring 10 or more years after pelvic irradiation for carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1:135.
117. Sanchez NP, Milim MC Jr. Reactive and neoplastic epithelial alterations of the vulva: a classification of the vulvar dystrophies from the dermatologist's viewpoint. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:378.
118. Saunder DN, Carter CS, Katz SI, Oppenheim JJ. Epidermal cell production of tymocyte activating factor (ETAF). *J Invest Dermatol* 1982; 79:34.
119. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, Lewis JL, Stolley PD, Schottenfeld D. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Eng J Med* 1985; 313: 969.
120. Sideri M, Rognoni M, Rizzolo L. Antigens of the HLA system in women with vulvar lichen sclerosus; Association with HLA B21. *J Reprod Med* 1988; 33(6):551.
121. Silverberg SG, Makowski EL. Endometrial carcinoma in young women taking oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1975; 46:503.
122. Sugimoto O. Hysteroscopic diagnosis of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:105.
123. Tagami H. Eosinophilic infiltration in lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol* 1972; 105:606.
124. The Cancer and steroid hormone study of the centers for disease control and the national institute of child health and human development: Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *J Am Med Assoc* 1987; 257:796.
125. Thomas DB. Steroid hormones and medications that alter cancer risk. *Cancer* 1988; 62:1755.
126. Tovell HMM, Young AW Jr. Classification of vulvar diseases. *Clin Obstet Gynecol* 1978; 21:955.
127. Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ. Morphea and lichen sclerosus et atrophicus: clinical and histopathologic studies in patients with combined features. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:271.
128. U.S. Bureau of the census. Current population reports. Projections of the population of the United States: 1977 to 2050. U.S. Government printing office. Report No. Series 1993: 25-704.

129. Walker AM, Jick H. Declining rates of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1980; 56:733.
130. Wallece HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 9.
131. Weiss NS, Sayvetz TA, Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. *N Eng J Med* 1980; 302:551.
132. Weri RF. Ichthyosis of the tongue and vulva. *New York State Med J* 1875; 21:240
133. Wilson PD, Faragher B, Buttler B, Bullock D, Robinson EL, Brown ADG; Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women, *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 568.
134. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics 1995. *Ca Cancer J Clin* 1995; 45:7.
135. Woodruff JD, Borkowf HI, Holzman GB, Arnold EA Knaack J. Metabolic activity in normal and abnormal vulvar epithelia *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91(6):809.
136. Wynder EL, Escher GC, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer* 1966 19:489.
137. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinomas among users of conjugated estrogens. *N Eng J Med* 1975: 93:1167.
138. Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985; 56:2256