

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmetbaki ŞENTÜRK

KLİNİĞİMİZDE TAKİBİ YAPILAN SERVİKS KANSERLERİNİN YÖNETİMİ VE SONUÇLARI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. SEDEF KAVAZ

TEKİRDAĞ - 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde, engin bilgi ve tecrübelerini paylaşıarak nitelikli bir hekim olmamda büyük emeği olan hocamlarım Prof.Dr. Çetin Çam'a, Doç. Dr. Mehmetbaki Şentürk'e, Doç. Dr. Emel Kıyak Çağlayan'a, Dr. Öğr. Üyesi Batuhan Üstün'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi sırasında birlikte vakit geçirdiğimiz iyi kötü birçok şeypaylaştığımız halen araştırma görevlisi ve uzmanlık eğitimini tamamlayarak mezun olan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, servis, doğumhane ve poliklinikte beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm ekip arkadaşlarıma,

Hiçbir desteğini esirgmeden en güzel ve en kötü anlarımda yanımda olan, değerli aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. SERVİKSİN EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2. SERVİKSİN ANATOMİSİ	5
2.3. SERVİKSİN HİSTOLOJİSİ	7
2.4. SERVİKSİN FİZYOLOJİSİ	8
2.5. SERVİKS KANSERİ.....	9
2.5.1. Serviks Kanseri Epidemiyoloji ve Etiyolojisi	9
2.5.2. Serviks Kanserinin Risk Faktörleri	10
2.5.3. Serviks Kanserinde Tanı	14
2.5.4. Serviks Kanserinin Histolojik Tipleri	16
2.5.6. Serviks Kanserinde Prognostik Faktörler.....	19
2.5.7. Serviks Kanserinin Yayılım Yolları.....	22
2.5.8. Serviks Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri	23
2.5.9. Servik Kanserinde Tedavi	24
2.5.10. Serviks Kanserinde Cerrahi Tedavi	26
2.5.11. Serviks Kanserinde Radyoterapi	31
2.5.12. Serviks Kanserinde Kemoterapi.....	32
2.5.13. Serviks Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler.....	33

2.5.14. Serviks Kanserinde Tedavi Sonrası Nüks	33
2.5.15. Gebelik ve Serviks Kanseri	34
2.5.16. Serviks Kanserinde Takip	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. İSTATİSTİKSEL METOD	39
5. BULGULAR	40
5.1 GENEL SAĞKALIM ANALİZİ	50
5.2 PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ANALİZİ	58
5.3 HASTALIKSIZ SAĞKALIM ANALİZLERİ	59
6. TARTIŞMA	63
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
ÖZET	69
SUMMARY	70
KAYNAKLAR	71
EKLER	91
EK.1 ETİK KURUL ONAYI	91

KISALTMALAR

ACOG :The American Obstetricians & Gynecologists

ASCCP :American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

BT :Bilgisayarlı Tomografi

CIN :Cervical Intraepithelial Neoplasia

FIGO :The International Federation of Gynecology and Obstetrics

GLOBACAN :Global Cancer Observatory

GOG :Gynecologic Oncology Group

KT : Kemoterapi

HPV :Human Papilloma Virus

HSIL :High Grade Squamous Intraepithelial Lesion

KRT :Kemoradyoterapi

LSIL :High Grade Squamous Intraepithelial Lesion

LVSI : Lenfovasküler alan İnvazyonu

MR :Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN :National Comprehensive Cancer Network

OAS :Overall Survive

OKS :Oral Kontraseptif

PET-BT :Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

PFS :Progression-Free Survive

RT :Radyoterapi

SIL :Squamous Intraepithelial Lesion

WHO :World Healt Organization

VBRT: Vaginal brakiterapi

RT: Radyoterapi

Gy: Gray

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Serviksin embriyonel gelişimi

Şekil 2: Serviksin Anatomisi

Şekil 3: Transformasyon Zonu

Şekil 4: Servikal İntraepitelyal Neoplazi Gelişimi

Şekil 5: Mortalite Dağılımı

Şekil 6: Tüm olgularda genel sağkalım grafiği

Şekil 7: Neoadjuvan RT varlığına göre sağkalım grafiği

Şekil 8: Neoadjuvan KT varlığına göre sağkalım grafiği

Şekil 9 : Neoadjuvan Brakiterapi varlığına göre sağkalım grafiği

Şekil 10: Evrelere göre sağkalım grafiği

Şekil 11: Patoloji histolojik tiplere göre sağkalım grafiği

Şekil 12: Pelvik Lenf nodu metastazına göre sağkalım grafiği

Şekil 13: Paraaortik Lenf nodu metastazına göre sağkalım grafiği

Şekil 14: Tüm olgularda progresyonsuz sağkalım grafiği

Şekil 15 : Cerrahiye göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 16: Patoloji histolojik tiplere göre hastalıksız sağkalım grafiği

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 :Serviks Kanseri Histolojik Tipleri

Tablo 2 : Servikal intraepitelyal neoplaziler ve özellikleri

Tablo 3 : FIGO Serviks Kanseri Evreleme Sistemi

Tablo 4 : Piver-Rutledge-Smith Sınıflandırması

Tablo 5 : Querleu – Morrow sınıflaması

Tablo 6 : Querleu-Morrow Sınıflandırmasına göre lenf nodu disseksiyonu seviyeleri

Tablo 7 : Demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar

Tablo 8 : Tedavi Özelliklerin Dağılımları

Tablo 9 : Demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar(Devam)

Tablo 10 : Olgulara İlişkin Özelliklerin Dağılımları

Tablo 11 : Ca15-3, Ca19-9 ve Ca125 ölçümleri ve preop-post op görüntülemenin dağılımı

Tablo 12 : Son Duruma Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 13 : Tedavi ve Nüks Durumuna Göre Son Durumların Karşılaştırılması

Tablo 14 : Tedavi ve Nüks Durumuna Göre Son Durumların Karşılaştırılması

Tablo 15: Klinik Özelliklere Göre Son Durumların Karşılaştırılması

Tablo 16 : Klinik Özelliklere Göre Son Durumların Karşılaştırılması

Tablo 17 : Değişkenlere Göre Sağkalım Analizi

Tablo 18 : Cox Regresyonda Genel Sağkalım Analizleri

Tablo 19 : Değişkenlere Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, dünya genelinde tüm kanserler arasında 7. sırada görülmektedir. GLOBACAN 2018 verilerine göre dünya genelinde kadınlar arasında meme kanseri, kolon kanseri ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sıklıkta görülen bir kanser türüdür(1). Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde, serviks kanseri vakalarının %90'ından fazlası ölümcül seyretmektedir (1) . Türkiye'de en yaygın üçüncü jinekolojik kanser türüdür. 2020 yılında dünya genelinde serviks kanserine bağlı olarak 341,831 ölüm ve 604,127 yeni vaka rapor edilmiştir. Türkiye'de ise serviks kanserine bağlı olarak 1,245 ölüm ve 2,532 yeni vaka bildirilmiştir (2). Serviks kanserine yakalanma riski yaşam boyu %0.55'tir. Mortalite hızı 100.000/2'dir ve hastaların %55'i ileri evrede tanı alır. Uygun tarama protokolleri ve profilaktik aşılama ile serviks kanseri kontrol altına alınabilen bir kanser türüdür. (3,4). İnvaziv serviks kanseri gelişiminde en kritik faktör, rekürren human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonudur (5,6). Serviks kanseri insidansı, toplumdaki HPV yaygınlığı ile ilişkilidir. Serviks kanserinin sık görüldüğü ülkelerde, toplumdaki HPV yaygınlığı %10 ila %20 arasında değişmektedir (6). Serviks kanserlerinin %62'sinde bulunan HPV tipleri arasında HPV 16 ve 18 yer alır. HPV 16, servikal skuamöz kanserin %50'si ve adenokarsinomların %30'undan fazlasında bulunur. HPV 18, rastlanan ikinci en yaygın tipe ve en yüksek virülansa sahip tiptir. HPV aşısının kullanılması, HPV enfeksiyonuna karşı bağışıklık sağlayarak serviks kanserine karşı spesifik koruma sağlamayı amaçlamaktadır (7,8). Gelişmiş ülkelerde, ırk, etnik köken ve coğrafi farklılıklara rağmen, etkili servikal kanser tarama programlarının uygulanması

sonucunda skuamöz hücreli kanser ve buna bağlı ölüm insidansında azalma gözlenmektedir (9-11). Skuamöz hücreli kanser insidansındaki azalmaya rağmen, adenokarsinom sıklığı son 30 yılda artmıştır. Diğer epidemiyolojik risk faktörleri arasında sigara içme geçmişi, doğum sayısı, oral kontraseptif kullanımı, erken cinsel ilişki, çoklu partner, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve kronik immünsüpresyon bulunmaktadır (12,13).

İnvaziv serviks kanserinin erken evreleri genellikle semptomsuz olabilir veya sulu vajinal akıntı, pelvik ağrı, postkoital kanama veya ara kanamalar şeklinde belirtiler gösterebilir. Servikal kanserlerin en yaygın histolojik tipleri, skuamöz hücreli karsinom (% 70-75) ve adenokarsinom (% 25)'tir. Serviks kanserinde prognostik faktörler; evre, histolojik tip, histolojik derece, tümör büyüklüğü, derin stromal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) varlığı, parametrium tutulumu ve lenf nodu metastazı (LNM)'dir. Hastalığın evresi, en önemli prognostik faktördür (14,15). Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) 2018 evrelemesi, invaziv serviks kanserinin evrelemesinde en yaygın kullanılan klinik evrelemedir. Erken evre serviks kanserinin temel tedavi yöntemi cerrahidir (16). Serviksin mikroinvaziv karsinomu (FIGO evre IA1 ve IA2), genellikle konizasyon, tip B ya da basit trakelektomi veya basit histerektomi gibi daha az radikal cerrahi yöntemlerle tedavi edilmektedir (16). Radikal histerektomi ile birlikte lenfadenektomi, evre 1B-2A2 serviks kanseri hastaları için etkili bir tedavi yöntemi olmaktadır. Adjuvan tedavi ihtiyacı, patolojik prognostik faktörlere göre belirlenir (17). Lokal ileri ya da ileri evre hastalıkta (evre 2B-4A) tedavi yöntemi genellikle kemoradyoterapidir (18).

Bu çalışmada ; kliniğimizde 2018-2023 tarihleri arasında serviks kanseri tanısı konulup ve takibi yapılan erken ve lokal ileri evre serviks kanseri olan hastaların ortalama ve hastalıksız sağkalım ilişkili faktörler araştırılmıştır. FIGO 2018 evrelendirme sistemine göre evrelenen , serviks kanseri olgularında histolojik tip, tümör boyutu, lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörlerin yanında ek olarak ,lokal ileri evre serviks kanseri olgularında ise cerrahi evrelendirmeye giden ve gitmeyen grupta overall survival ve disease free survival karşılaştırılmalı olarak değerlendirmesi amacıyla yapılmıştır.

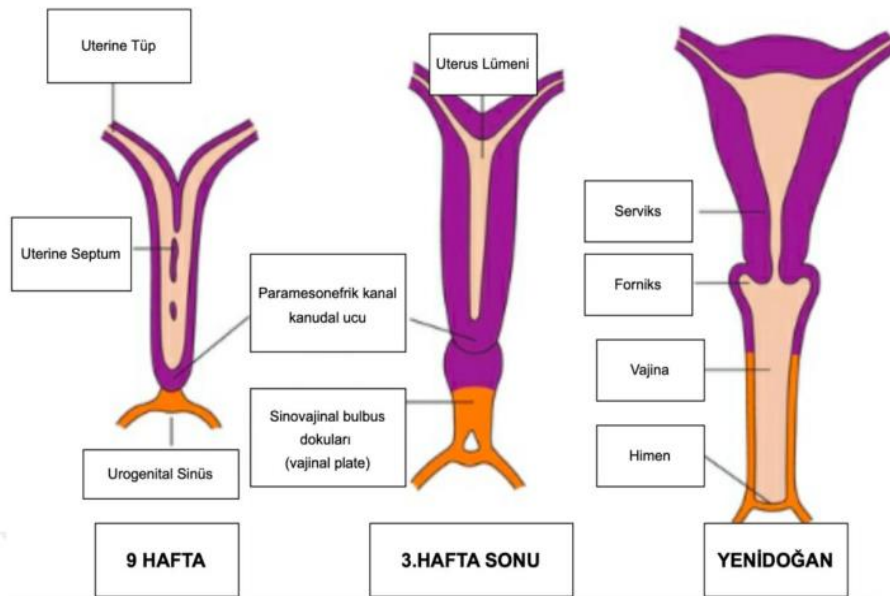
2.GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKSİN EMBRİYOLOJİSİ

Vajenin üstü, serviks ve uterin korpusun prekürsörü olan uterovajinal kanallar, yaklaşık olarak müllerian kanal çiftinin orta hatta füzyonundan yaklaşık 54 gün sonra oluşur. Uterovajinal kanalın kaudal ucu aşağı doğru ilerleyerek ürogenital sinüsle birleşir ve müllerian tüberkülü oluşturur. Sonuç olarak, vajinal açıklık ve himen oluşur. Yaklaşık olarak 66. günde, bu bölgedeki hücrelerin tabakalaşmasıyla sinovajinal bulbus oluşur. 77. günde, hücreler katı bir vajinal plağı oluşturmak üzere çoğalır. Vajinal plakanın merkezi hücreleri daha sonra vajinal lümeni oluşturmak için ayrılır. Endoservikal bezler ve vajinal forniksler embriyolojik olarak 91. günde oluşur (13. hafta ile 15. hafta arasında), böylece serviksin ilk yapıları meydana gelir.(19).

Wolffian (mezonefrik) ve Müllerian (paramezonefrik) kanallar, ambiseksüel gelişim döneminde (8 haftaya kadar) tüm embriyolarda geçici olarak bir arada bulunan ayrı primordiaları oluşturur. Daha sonra, bir kanal sistemi normal olarak devam eder ve özel kanallar ve bezler oluştururken, diğeri 3. fetal ayda işlevsiz kalıntılar dışında kaybolur. Memeli somatik cinsiyet farklılaşmasının hormonal kontrolü, erkek belirleyici faktörlerin etkin katılımı ile cinsiyet farklılaşmasının yönlendirici özelliği olarak tanımlanmıştır. Bu ilke sadece iç kanallar için değil, aynı zamanda gonad, dış genital organlar ve hatta beyin için de geçerli olduğu düşünülmektedir. Hangi kanal yapılarının gelişeceği veya regrese olacağını belirleyen önemli faktörler, testislerden salgılanan AMH (müllerian-inhibitör madde veya müllerian-inhibitör faktör olarak da bilinen antimüllerian hormon) ve testosterondur (19).

İç üreme organları dişileşmeye yönelik doğal bir eğilime sahiptir. Y kromozomu ve fonksiyonel testis yokluğunda, AMH eksikliği müllerian sisteminin korunmasına ve fallop tüpleri, uterus ve üst vajinanın gelişmesine izin verir. Testosteron yokluğunda, Wolffian sistemi gerileme eğilimindedir. Normal bir overin varlığında veya herhangi bir gonadın yokluğunda müllerian kanalının gelişimi gerçekleşir. AMH, inhibin ve aktivini içeren glikoprotein farklılaşma faktörleri, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesinin bir parçasıdır. AMH Fetal gelişim sırasında, yalnızca fetal testisler tarafından sentezlenmektedir. AMH, testis farklılaşmasından hemen sonra Sertoli hücreleri tarafından sentezlenir. Bu hormon, müllerian kanalların yüzeyinde bulunan ilgili tip II reseptörlerine etki ederek 8 hafta boyunca ipsilateral gerilemeye neden olur. AMH'nin yokluğunda, fetus müllerian kanallardan (paramezonefrik kanallar) fallop tüpleri, uterus ve üst vajina geliştirecektir. Bu gelişme, mezonefrik kanalların önceden oluşmasını gerektirir ve bu nedenle tüplerin, uterusun ve üst vajinanın gelişimindeki anormallikler böbrek sistemi anormallikleriyle ilişkilidir (20).



Şekil 1. Serviksin embriyonal gelişimi

Paramezonefrik kanallar, orta hatta birleşerek, uterus, tüpler ve üst vajinanın ilk üçte birini oluşturacak Y şekilli bir yapı oluştururlar. Fallop tüpleri , uterus ve

vajinanın üst bölümü müllerian kanalın füzyonu sonucu 10. gestasyonel haftada oluşur. 22. gestasyonel haftada meydana gelen kanalizasyon sonucunda uterin kavite, servikal kanal ve vajina oluşur. 20. gestasyonel haftada, mezenkimal hücrelerden köken alan uterin stroma ve düz kas hücreleri tamamen endometriuma farklılaşır (21).

2.2. SERVİKSİN ANATOMİSİ

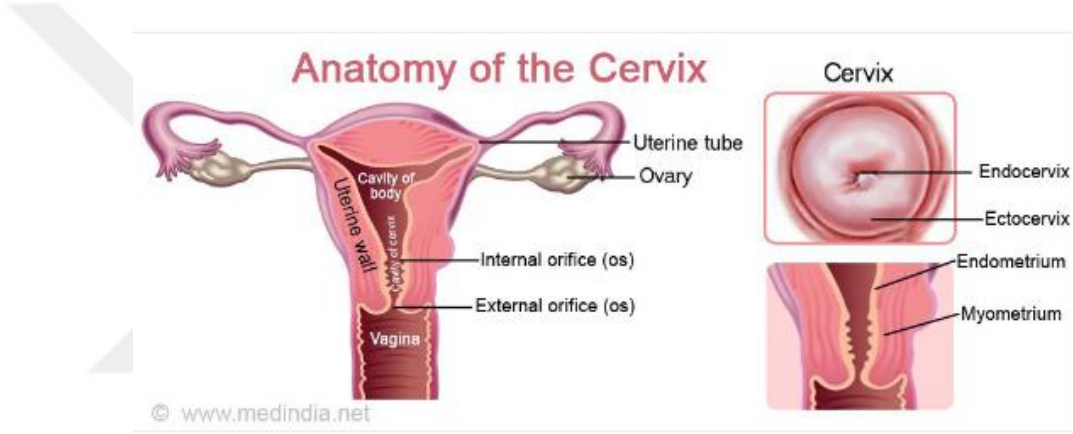
Serviks, uterusun alt kısmını oluşturan, yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda silindirik bir yapıdır (Şekil -2). Önde mesane, arkada ise rektum ile komşuluk gösterir. Endoservikal kanal, üstte uterus kavitesine (internal orifis) ve altta vajinaya (eksternal orifis) bağlantılıdır. Ektoserviks, serviksin vajinadan çıkıntı yapan ve muayene sırasında spekulum ile görülebilen kısmıdır. Doğum yapmamış kadınlarda eksternal os konik ve küçükken, doğum yapmış kadınlarda daha geniş görünür. Endoservikal kanal glandüler epitelle kaplıyken, ektoserviks vajinal asidik yapıya maruz kaldığı için skuamöz epitelle kaplıdır. Glandüler epitelin skuamöz epitele dönüştüğü bölgeye transizyonel bölge denir .Bu alan, servikal intraepitelyal neoplazi ve malign dönüşümün en sık meydana geldiği yerdir (22).

Serviksin vajinada bulunan alt kısmına portio vaginalis denir. Bu kısım ile vajina duvarı arasındaki boşluğa vaginal forniks denir. İki yan, ön ve arka olmak üzere dört adet vaginal forniks bulunmaktadır. Serviksin üst kısmına portio supravajinalis denir. Bu bölge genellikle düz kas içerirken, portio vaginalis bölümü daha çok fibröz ve kollajen doku ile az miktarda düz kas içerir. Supravajinal bölüm, önde mesaneden parametrium ile ayrılır. Parametrium, rahmi çevreleyen bağ dokusudur. Periton, vajinanın arka kısmından başlayarak vaginal duvar boyunca uzanır ve rektuma ulaşır; burada oluşturduğu boşluğa Douglas boşluğu denir(22).

Parametrium, serviks uteri'nin yan taraflarına ve lateralde ligamentum latum uterinin iki yaprağı arasına uzanır. Arteria uterina, parametrium içinde serviks uterinin yan tarafına gelir ve yaklaşık 2 cm mesafede, üreterin önünden geçerek serviks uteriye çaprazlar. Paracolpium ise vajina etrafındaki bağ dokusudur(22).

Serviks, en güçlü bağ olan kardinal ligamentlerle yanlardan ve arkadan uterosakral ligamentlerle desteklenir(22).

Serviks, abdominal aortadan kaynaklanan uterin arterler aracılığıyla kanlanır; bunlar ovarian arterler ve internal iliak arterlerden gelir. Damarlar, serviksin saat 3 ve 9 yönlerinden geçerler. Venler arterlere paralel bir şekilde seyrederek ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar. Serviksin lenfatik drenajı, eksternal iliak, internal iliak, obturator ve presakral lenf nodlarına yönelir. İnervasyon, hipogastrik plexustan gelir. Endoservikste yoğun duyu uçları bulunmasına rağmen, ektoservikste bunlar çok azdır(23).



Şekil 2: Serviksin Anatomisi

(https://www.medindia.net/images/common/patientinfo/950_400/anatomy-of-the-cervix.jpg)

Serviks kanserinde lenf yayılımı öncelikle kardinal ve sakrouterin bağlar ile parametrial alana, ardından obturator internus ve internal iliak lenf düğümlerine, daha sonra da eksternal iliak, common iliak ve presakral lenf düğümlerine gerçekleşir. Uzak metastazlar genellikle aort ve mediastinal lenf düğümleri, kemik ve akciğer gibi yerlere olur. Inguinal veya paraaortik lenf nodlarının tutulumu, uzak metastazlar kategorisine girer (23).

2.3. SERVİKSİN HİSTOLOJİSİ

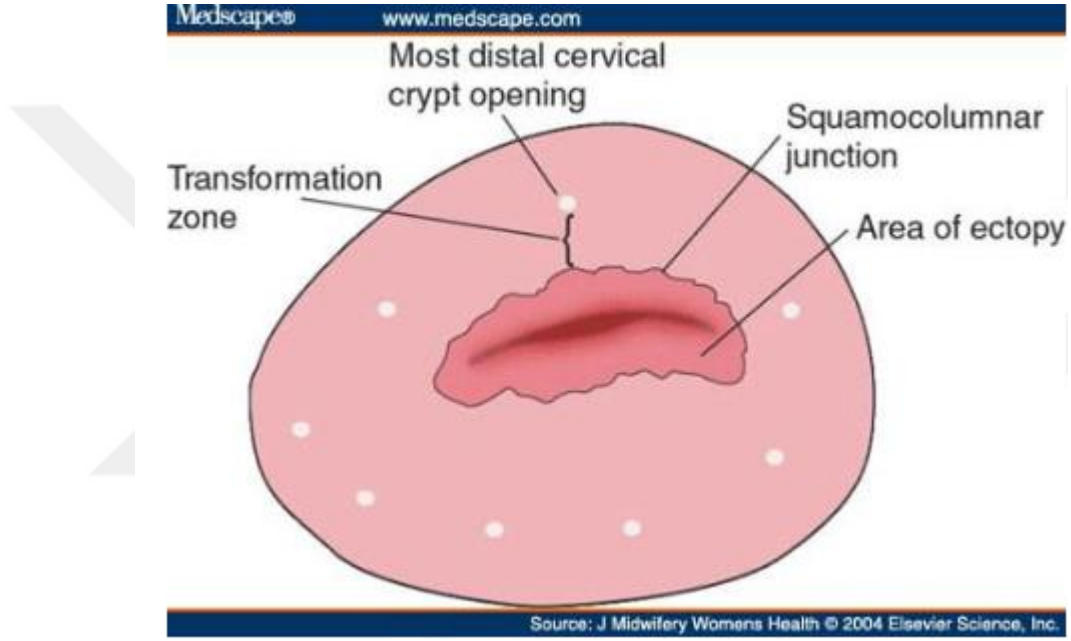
Serviks, endoservikal kanal ve ektoserviks olarak adlandırılan iki bileşenden oluşur. Endoservikal kanal, mukus salgılayan tek katlı prizmatik epitel ile kaplanmıştır. Ektoserviks ise çok katlı yassı epitel ile kaplanmıştır (24). Bu epitel, dört katmandan oluşur: bazal, parabazal, intermedier ve yüzeysel hücreler. En derin tabaka olan bazal hücreler, yoğun nükleer kromatin içeren, oval çekirdekleri ve az sitoplazması olan tek tabakalı hücrelerdir, ve bazal membrana dik olarak yerleşmişlerdir. Bu tabakada aktif mitoz görülür. Parabazal hücreler, bazal hücre tabakasının hemen üstünde bulunur ve biraz daha fazla sitoplazma içeren çok sıralı hücre tabakasıdır. İntermedier hücreler, glikojen birikimine bağlı olarak pembe veya berrak görünümlü, bol sitoplazmalı yassılaştırmış hücrelerdir(24).

Yüzeysel hücreler, küçük ve yuvarlak çekirdekleri olan, bol pembe veya berrak sitoplazmaya sahip yassı hücrelerdir. Yüzeyden ayrılıp dökülen bu hücreler, Pap smear testinde görülen hücrelerdir. Az miktarda melanosit, Langerhans hücreleri ve servikal bezler bulunur. Östrojen, epitelin orta ve üst katmanlarında glikojenin depolanmasını sağlar(25).

Endoserviks, kolumnar müsinöz epitel ile kaplıdır ve yaklaşık 0,5 cm'lik invajinasyonlar stromaya doğru oluşturur. Zengin kanlanma nedeniyle ve epitelin tek tabakadan oluşması sebebiyle kırmızı renkte görülür. Ektoserviks epiteli ile Endoserviks epitelinin birleştiği yere skuamokolumnar bileşke (SKB) denir. Skuamokolumnar bileşkenin konumu yaş ve hormon durumuna bağlı olarak değişir. Yenidoğanlarda, bileşke alanı ektoservikte bulunur. Doğurganlık döneminde ve gebelik sonrasında internal osa yaklaşır. Menopoz sonrası dönemde ise endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirir (25).

Puberte döneminde hormonlar nedeniyle, skuamöz epitelin glikojen içeriği artar. Laktobasiller, glikojenle beslenerek vajinal floranın hakim unsurları haline gelir. Bu bakteriler, laktik asit salgılayarak vajinanın pH değerini asidik hale getirir. Asidik pH ve östrojen hormonunun etkisiyle, ektoservikte kolumnar epitel skuamöz epitel ile değişir, yani skuamöz metaplazi meydana gelir. Bu değişiklik sonucunda, skuamokolumnar bileşke yavaş yavaş eksternal osa doğru kaymaya başlar. Orijinal Skuamokolumnar bileşke (SKB) ile yeni oluşan fonksiyonel SKB arasındaki bölgeye

transformasyon zonu denir. Bu, patolojik olmayan bir süreçtir. Bu bölgede, yoğun metaplazik aktivite görülür. Metaplaziden embriyonik kök hücreler sorumludur ve transformasyon zonundaki olgunlaşmamış bu hücreler, HPV enfeksiyonuna son derece duyarlı olup persistan human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu etkisiyle neoplazi geliştirmeye yatkındır. Bu nedenle transformasyon zonu, servikal neoplazilerin en sık geliştiği bölgedir (Şekil -3) (25).



Şekil 3: Transformasyon Zonu

(Katherine Camacho Carr, CNM, PhD; John W. Sellors, MD. J Midwifery Womens Health. 2004;49(4))

2.4. SERVİKSİN FİZYOLOJİSİ

Serviks, vajina ve uterus korpusunu birbirine bağlayan dar, kaslı bir yapıdır. Serviks mukozasında aralıklı dökülme meydana gelmez; ancak serviksin mukus salgısında düzenli değişiklikler olur. Östrojen, mukusu bol, daha ince ve daha alkali, akışkan, non-viskoz ve berrak bir yapıya dönüştürerek spermin yaşaması ve taşınması için uygun bir ortam sağlar. Progesteron ise servikal mukusu kalın, yapışkan ve hücre içeren bir hale getirir. Gebelik sırasında serviks, gebeliği sürdürmekle yükümlü kapalı, sert ve gerilemeyen bir yapıdan, term bir fetüsün geçişine izin vermek için gerilebilen,

yumuşak ve esnek bir hale dönüşebilir. Bu değişim geri dönüşümlüdür ve neredeyse ayırt edilemez bir doku halkasına dönüşebilir. Servikal doku, uterus korpusunun aksine, çok az düz kas içerir; ana bileşeni kollajen, elastin, proteoglikanlar ve hücrel bir kısımdan oluşan bağ dokusudur (26). Kollajen yapısındaki glikozaminoglikanlar hormonal değişikliklere duyarlı olması nedeniyle , serviksin başarılı bir şekilde yumuşamasına ve dilatasyonuna katkıda bulunur (26-28).

2.5. SERVİKS KANSERİ

2.5.1. Serviks Kanseri Epidemiyoloji ve Etiyolojisi

Serviks kanseri erken evrede tespit edildiğinde tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen, hala kadınlarda görülen kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Serviks kanseri kadınlarda en sık teşhis edilen dördüncü kanser ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık dördüncü nedenidir(1). Serviks kanseri vakalarının yaklaşık %90'ı, aşılama ve tarama programlarının yeterli düzeyde uygulanmadığı ülkelerde görülmektedir. 185 ülkenin verilerinin incelendiği bir raporda, serviks kanserinin 23 ülkede en sık görülen kanser türü olduğu ve 36 ülkede kanser ölümlerinin ilk nedeni olduğu gözlemlenmiştir (29). Türkiye'de en yaygın üçüncü jinekolojik kanser türüdür. 2020 yılında dünya genelinde serviks kanserine bağlı olarak 341,831 ölüm ve 604,127 yeni vaka rapor edilmiştir. Türkiye'de ise serviks kanserine bağlı olarak 1,245 ölüm ve 2,532 yeni vaka bildirilmiştir (2). Ülkemizde teşhis edilen serviks kanserlerinin %55'i lokalizedir ve bu durum tedavi şansını artırır (30). Son 50 yılda gelişmiş ülkelerdeki mevcut servikal prekanser ve kanser tarama programlarına bağlı olarak yapılan human papilloma virüs (HPV) aşılarının varlığıyla, serviks kanserinde insidans ve mortalite oranlarında %75'e varan bir azalma gözlenmiştir (31,32). Dünya genelinde HPV aşılama oranının %70'lik bir düzeye ulaşması durumunda, serviks kanseri yeni vaka sayısında yıllık 344.520 azalma ve 178.118 serviks kanserine bağlı ölümün önlenmesi beklenmektedir (33).

Serviks kanserindeki en önemli etken HPV'dir ve genellikle cinsel yolla bulaşır. Dünya genelinde HPV prevalansı %99.7 olarak bildirilmiştir (34,35). HPV'nin en yaygın tipleri arasında %70 oranla HPV 16-18 öne çıksa da, serviks kanseri ile HPV

31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 ve 58'in ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). HPV enfeksiyonu en sık 25-35 yaş arasında görülür. Karşı cinsten bir partneri olan bir kadının yaşamı boyunca HPV virüsü ile enfekte olma olasılığı %84 olarak belirtilmiştir (37). Vakaların yaklaşık %15'inde servikal displazi gelişir ve konakçının bağışıklık sistemi genellikle bu durumu 2 yıl içinde büyük oranda geriletir (38). Kalıcı HPV enfeksiyonu olan olguların %0.2'sinde, virüs ile enfekte olduktan 10-20 yıl sonra serviks kanseri geliştiği belirlenmiştir (39,40).

2.5.2. Serviks Kanserin Risk Faktörleri

Serviks kanserinde intraepitelyal prekürsör hastalık en önemli risk faktörüdür. Serviks kanserinde belirgin genetik geçiş bildirilmemiş ve temel etiyolojik faktör olarak HPV gösterilmiştir (41). Cinsel ilişkiye erken yaşta başlama, birden fazla partner, cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı ve çok sayıda doğum yapma, serviks kanseri riskini artıran faktörler olarak tanımlanmıştır (42). Ayrıca, sigara içme, kombine oral kontraseptif kullanımı, diyetteki vitamin eksiklikleri, immün sistem baskılanması ve düşük sosyoekonomik durum da serviks kanseri gelişme riskini artırabilir (43,44).

2.5.2.1. Human Papilloma Virus Enfeksiyonu (HPV)

HPV, epitel hücrelerinde transformasyon yaparak malignite oluşturabilen ve bu şekilde başta servikal olmak üzere vajinal, vulvar, penil, anal ve bazı oral kanserlere neden olan bir DNA virüsüdür (45).Günümüzde tanımlanmış 200'den fazla HPV tipi bulunmaktadır. Anogenital hastalıklara neden olan 40'tan fazla HPV tipi mevcuttur ve bunların yaklaşık yarısı kanser oluşumunda rol almaktadır (46). HPV 16 ve 18, tüm dünyada en sık rastlanan tiplerdir. HPV enfeksiyonu, özellikle erken yaşlarda, çoğu vakada bağışıklığın etkisiyle kendiliğinden iyileşir (47). HPV'nin onkogenik etkisi, sürekli enfeksiyonlarla birlikte ortaya çıkar. Kalıcı HPV enfeksiyonu, servikal preinvaziv ve invaziv lezyonlar için en önemli risk faktörüdür (48).

HPV'nin yaşam döngüsü, konakçı hücre olan keratinositin farklılaşmasıyla yakından ilişkilidir ve çeşitli replikasyon evreleriyle tanımlanır. Hem yüksek riskli hem de düşük riskli HPV türleri, mikro travmalar yoluyla epitelin çoğalan bazal

hücrelerine erişim sağlayarak enfeksiyonu başlatır(49). Enfekte hücreler farklılaştıkça, geç gen ekspresyonu ve viral genom replikasyonu tetiklenir. Viral amplifikasyonun gerçekleşmesi için E4 ve E5 proteinleri gereklidir. Hücresel replikasyon mekanizmasını aktif tutmak için viral proteinler E6 ve E7 ifade edilir(49).

Erken genler E6 ve E7, HPV'nin neden olduğu karsinogenezde önemli bir rol oynar. Bu proteinler, normal hücresel proliferasyonu düzenleyen iki temel tümör baskılayıcı gen olan p53 ve pRb (retinoblastom geni proteini)'ye müdahale eder. E6 ve E7, sırasıyla p53 ve pRb'nin inaktivasyonu yoluyla hücre büyümesinin durdurulmasını ve farklılaşmasını engeller. E7'nin pRb'yi etkisiz hale getirmesi, enfekte hücreleri sürekli çoğalmaya ve hücre döngüsünden çıkıştan kaçınmaya zorlar(49). p53'ün E6 tarafından inaktive edilmesi, anormal büyüme sinyalleri tarafından tetiklenen apoptozu önleyerek hücrenin hayatta kalmasını sağlar. Bu durum, hücresel DNA (Deoksiribonükleik asit) hasar yanıtının etkinliğini tehlikeye atarak ikincil mutasyonların birikmesine izin verdiğinden, rahim ağzı kanserlerinin gelişiminde kritik bir rol oynar(49).

HPV 16, en yüksek kanserojen potansiyele sahiptir ve serviks kanserlerinin yaklaşık yarısından sorumludur. HPV 18 ise serviks kanserlerinin %20'sinin nedeni olarak, HPV 16'dan sonra en yüksek kanserojen potansiyele sahip genotiptir (50). Serviks kanserinin oluşumunda HPV varlığı en önemli faktördür, ancak tek başına yeterli değildir(51). Serviks kanserinin gelişiminde HPV enfeksiyonu dışında hormonal etkiler, çevresel faktörler, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı ve genetik özellikler gibi ek faktörlerin de etkisi bulunmaktadır(52).

Serviks kanseri, oldukça etkili birincil (HPV aşısı) ve ikincil (tarama) önleme yöntemleri sayesinde neredeyse tamamen önlenabilir hale gelmektedir.

2.5.2.2. . Kombine Oral Kontraseptif (KOK) Kullanımı

Oral kontraseptif kullanımının serviks kanseri gelişim riskini artırdığı ve kullanım süresinin artmasıyla riskin daha da arttığı gösterilmiştir (53,54). Beş yıldan kısa süreli oral kontraseptif kullanımı olan kadınlarda servikal karsinoma in situ

riskinde artış gözlenmiştir. Beş yıldan uzun süreli kullanımda ise servikal kanser oluşma riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir. Bu yüksek riskin, kullanımı bıraktıktan en az 10 yıl sonra azaldığı belirtilmektedir (55). Oral kontraseptiflerin kanser oluşumunu kolaylaştırıcı etkisinin; kullanıcıların kullanmayanlara göre daha erken cinsel ilişkiye başlaması, daha fazla cinsel partneri olması, bariyer yöntemlerini daha az kullanması, oral kontraseptiflerin kan folat düzeyini azaltması ve bunun sonucunda epitelium hücrelerinde megaloblastik değişikliklere neden olması, ayrıca lokal immüniteyi bozması gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (56)

2.5.2.3.Sigara

Sigara dumanındaki karsinojenik etkenlerin, malignite oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenler arasında, epitel proliferasyonu, p53 geninin baskılanması ve neoanjiyogenezin uyarılması öne çıkmaktadır. Ayrıca sigara içeriğindeki maddeler; immün sistem, hücre DNA'sı ve apoptotik sistem üzerinden etki ederek kanser oluşumunda önemli faktörlerdendirler (57). Sigaranın, HPV enfeksiyonunun devamlılığını sağlayarak immün cevabı bozduğu ve serviks kanseri riskini 2 kat kadar artırdığı saptanmıştır (58). Buna rağmen, birçok çalışmada sigaranın servikal neoplazi oluşumunda bağımsız bir faktör olmadığı belirtilmiştir(59). Tütün kullanımının serviks skuamöz hücreli kanseri (SCC) ile ilişkili olduğu, ancak adenokanser ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir(60,61).Jensen ve ark. Yaptığı bir çalışmada günde 20 veya daha fazla sigara içen kadınların CIN3+ tanısı alma olasılığı, hiç sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır.(62).

2.5.2.4.Parite

Serviks kanseri ile doğum sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, yedi veya daha fazla miadında doğum yapmış kadınların hiç doğum yapmamış kadınlara oranla 3,8 kat; bir veya iki miadında doğum yapmış kadınlara oranla ise 2,3 kat daha yüksek serviks kanseri riskine sahip olduğu görülmüştür (61). Gebelik döneminde tekrarlayan metaplaziler nedeniyle serviks kanseri riskini artırmaktadır.

2.5.2.5. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

Uluslararası Kanseri Ajansı'nın (IARC) yaptığı çalışmada, Herpes Simpleks Virüsü (HSV-2) veya Chlamydia Trachomatis'e karşı gelişmiş antikorlar bulunan kişilerde, serviks kanseri riskinin 2,1 kat arttığı gösterilmiştir (62).

2.5.2.6. Vajinal Mikrobiyota

HPV ile enfekte olmuş kadınların, özellikle Lactobacillus Gasseri ve Gardnerella Vaginalis gibi bakterilerin bol miktarda bulunduğu, bakteriyel çeşitliliğe sahip mikrobiyomlara sahip olduğu gösterilmiştir (63) Lactobacillus seviyesinin daha düşük olduğu ve vajinal mikrobiyom çeşitliliğinin daha fazla olduğu kadınlarda, HPV'nin daha yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (64) HPV enfeksiyonu ile en güçlü ilişki, Sneathia da dahil olmak üzere Fusobacterilerle gösterilmiştir. HPV'nin temizlenme oranı ve dolayısıyla HPV ile ilişkili kanser riski, mikrobiyomun bileşimine de bağlı olabilir(65). Vajinal mikrobiyomun jinekolojik kanserlerle doğrudan ilişkili olabileceği gözlemlenmektedir. Lactobacillus iners, tek başına veya HPV enfeksiyonu ile ilişkili olarak serviks kanseriyle bağlantılı olduğu gibi, HPV pozitif hastalarda yüksek dereceli CIN ile de ilişkilidir(66). Başka bir araştırma, L. iners'in skuamöz intraepitelyal lezyon ve servikal kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur(67).

2.5.2.7. Beslenme

Serviks kanseri gelişimi ile ilişkilendirilebileceğine dair veriler, vitamin C, beta-karoten ve folat eksikliği üzerine odaklanmaktadır. Bazı çalışmalarda, C ve A vitamini, beta-alfa karoten, lutein, zeaksantin ve kriptoksantin düzeylerindeki artışın plazmada kalıcı HPV enfeksiyonunu önleyerek servikal lezyonların gelişimini engellediği bildirilmiştir (68).

2.5.2.8 İmmüsupresyon

Genel olarak, immüsupresyonun karsinojenik süreci hızlandırdığı düşünülmektedir. İmmüsupresif bireylerde, servikal prekanseröz lezyonlar ve yüksek riskli HPV enfeksiyonu daha sık görülmektedir(69). İmmüsupresyon, HPV

enfeksiyonunun edinimi, kalıcılığı ve serviks kanserine ilerlemesi için bir risk faktörüdür(69)

2.5.2.9 Düşük Sosyoekonomik Düzey

Daha yüksek yoksulluk düzeyinde yaşayan kadınlarda, daha düşük yoksulluk düzeylerine sahip olanlara kıyasla, sağlık hizmetlerine ve tarama programlarına sınırlı erişim nedeniyle serviks kanseri insidansı ve mortalitesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (70).

2.5.2.10 Irk

Siyah ırkta serviks kanseri insidansı, beyaz ırka göre daha yüksektir ve siyahların mortalite oranları, beyazlara kıyasla daha yüksektir(71).

2.5.3. Serviks Kanseri Tanı

2.5.3.1. Jinekolojik Muayene

Preklinik hastalıkta yapılan muayenede, serviks normal görünümde iken; infiltratif kanserde serviks büyük, yapıları düzensiz ,sert ve fikse görünümündedir. Servikte büyüme, endofitik veya ekzofitik olarak ortaya çıkabilir. Endofitik büyümede, serviks fıçı şeklinde görünebilirken, ekzofitik büyümede serviks kırılğan, kanamalı ve karnabahar görünümünde olabilir. Değişiklikler genellikle erken dönemde yüzeyseldir ve benign servikal hastalıklarla karışabilir(72). Erken evre kanserde preinvaziv lezyonlar bazen çıplak gözle dahi görülebilir.Hastalık ilerledikçe ülserler derinleşir ve nekroz başlar. Sonrasında vajinal forniksler tutulur ve infiltratif durum geniş parametrial tutulum ile sonlanır. Serviksin mobilizasyonu kaybedip sabit hale gelmesi, uterosakral ve kardinal ligamentlerin kalınlaşması ile gerçekleşir. Evreleme için bimanuel ve rektovajinal muayene önemlidir; muayenede vajen ve parametriumların tutulumu kontrol edilmelidir. Muayene bulguları FIGO kriterlerine göre değerlendirilir ve klinik evreleme yapılır (73).

2.5.3.2. KO Test

Serviks kanserinin erken tanısında taramanın rolü büyük önem taşır. Premalign lezyonların tespitinde Papanicolaou (PAP) smear testi günümüzde en yaygın kullanılan tarama yöntemidir. İlk cinsel ilişki yaşından bağımsız olarak, tarama programları 21 yaşında başlamalıdır. Sağlık Bakanlığının önerilerine göre, taramanın mutlak hedefi 30-40 yaş arasındaki tüm kadınların en az bir kez PAP smear testi yaptırmasıdır. Önceki sonuçları normal ve bağışıklık sistemi sorunu olmayan kadınlarda, üç yılda bir smear testi ile tarama yapılması önerilir; HPV-DNA testi ile birlikte kullanıldığında tekrarlanma sıklığı ise beş yılda bir olabilir. 65 yaş ve üstü kadınlarda son iki test sonucu negatif ise tarama sonlandırılabilir. Spontan gerilemeyen veya prekanseröz bir lezyonun uygun tedavisinden sonra, hasta 65 yaşını geçmiş olsa bile, en az 20 yıl boyunca rutin taramaya devam etmesi gerektiği düşünülmektedir (74). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, ilk yıl iki kez smear alındıktan sonra sonuçlar normalse, yılda bir kez taramaya dönülmelidir (75) Benign nedenlerle total histerektomi yapılan hastalarda, son 10 yılda anormal sonuç gözlenmediyse tarama sonlandırılabilir. CIN II, CIN III veya CIS nedeniyle histerektomi yapılan vakalarda ise, anormal sitoloji gözlenmese dahi 25 yıl boyunca taramaya devam edilir. HPV aşısı yaptırmış olmak, tarama protokolünü değiştirmemekte olup, bu kadınlar da aynı rutinde servikal taramaya tabi tutulmalıdır (75).

2.5.3.3.Kolposkopi ve Biyopsi

Kolposkopi, anogenital bölgenin ve rahim ağzının büyütme lensli diseksiyon mikroskobu yardımıyla detaylı olarak incelenmesini sağlayan bir tanısal testtir(76). Smear anormalliği olan durumlarda kolposkopi ile yapılan biyopsi ve endoservikal küretaj (ECC) bize tam tanı koyma imkanı sağlar. Transformasyon zonu görülemeyen durumlarda veya lezyon endoservikal kanalın içine doğru uzanıyorsa, tanı için kolposkopinin yeterli olmayabileceği düşünülür. Bu durumda, ECC materyalinde displazi saptanan vakalarda, lezyonun grade'i ile ilgili şüphe varsa ve kolposkopi eşliğinde alınan biyopsi mikroinvazyon gösteriyorsa, bu hastaların konizasyon endikasyonu bulunmaktadır(77).

2.5.3.4. Radyolojik Görüntüleme

Pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG), muayene ile saptanamayan ve serviksin ötesindeki tümör uzanımını göstermek açısından önemli bir inceleme yöntemidir. Evre IIB ve üzeri hastalarda, mesane veya rektum invazyonu şüphesi durumunda, rektoskopi ve sistoskopik biyopsi mutlaka yapılmalıdır. Akciğer metastazlarının belirlenmesi için akciğer grafisi ve hidronefroz varlığının tespiti için intravenöz pyelografi (IVP), FIGO evrelemesinde önemli diğer tetkikler arasındadır.

Lenf Nodu Metastazı (LNM), tedavinin ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. LNM'nin değerlendirilmesi için; manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), lenfanjiografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi yöntemler kullanılır. Lenfanjiografi, paraaortik lenf nodu metastazlarının iyi değerlendirilebildiği bir yöntem olmasına rağmen, birçok ülkede yaygın olarak kullanılmamaktadır. Lenf nodu metastazlarının (LNM) değerlendirilmesi için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile bilgisayarlı tomografi (BT) arasında üstünlük gösteren bir yöntem belirlenmemiştir (78,79) Serviksteki tümörün uzanımını değerlendirmede, pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha etkili olduğu gösterilmiştir (81). PET/BT'nin pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazlarının saptanmasında önemli olduğu gösterilmiş ve PET/BT ile pozitif paraaortik lenf nodu metastazlarının saptanması, progresyonsuz sağkalım açısından en önemli prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Ayrıca, metastatik hastalığın tespitinde PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstün olduğu gözlemlenmiştir(82).

2.5.4. Serviks Kanserinin Histolojik Tipleri

Serviks kanserinde skuamöz hücreli karsinom %70 oranla en yaygın tipken, adenokarsinom %25 oranla ikinci en yaygın tiptir (83).

Tablo 1 : Serviks Kanseri Histolojik Tipleri

Epitelyal tümörler	Mezankimal tümörler	Diğer tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	Sarkomlar	Metastatik tümörler
Adenokarsinom		Lenfoma
Adenoskuamöz karsinom		Lösemi
Nöroendokrin karsinom		Malign melenom

Skvamöz Hücreli Karsinom

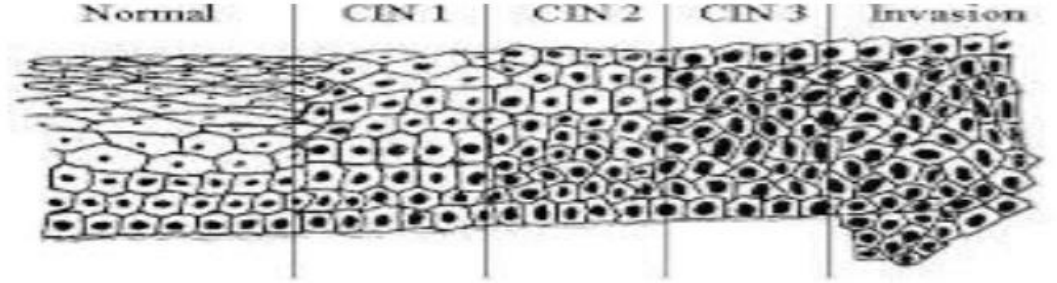
En sık görülen servikal karsinom, skuamöz hücreli karsinomdur. Skvamöz hücreli karsinom, hücre tiplerine göre büyük hücreli nonkeratinize, büyük hücreli keratinize, küçük hücreli ve verrüköz karsinom olmak üzere dört gruba ayrılır.

Metaplaziye ikincil olarak oluşan CIN I, CIN II, CIN III ve mikroinvaziv kanser gibi öncül lezyonlar, transformasyon zonunda gelişir. Bu lezyonlar diferansiyon derecelerine göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılırlar. Serviks epitelindeki atipik değişiklikler sonucunda Servikal İntraepitelyal Neoplazileri (CIN) oluştururlar, CIN'ler atipi derecelerine göre 3 gruba ayrılırlar (82)

Tablo 2 : Servikal intraepitelyal neoplaziler ve özellikleri(82)

Displazi	Özellikler
CIN 1	Displastik değişiklikler epitelin alt 1/3'ünde sınırlıdır. (Hafif dereceli displazi)
CIN 2	Displastik değişiklikler epitelin 2/3'ünü içine alıyordur. (Orta dereceli displazi)
CIN 3	Displastik değişiklikler epitelin tamamına yakınına tutmuştur. (Yüksek dereceli displazi)
CIS	Displastik değişiklikler epitelin tamamını içeriyordur. (Karsinoma Insitu)

Şekil 4: Servikal İntraepitelyal Neoplazi Gelişimi(83)



Servikal Adenokanser

Serviksin glandüler yapılarından kaynaklanan adenokarsinomun en sık görülen tipi endoservikal müsinöz tiptir ve vakaların yaklaşık %50'sini oluşturur (84). Servikal adenokanserin etiyopatogenezi, skuamöz hücreli karsinom (SCC) ile benzerdir ve servikal adenokanserlerin oluşumunda da HPV tip 16 ve 18'in önemli bir rol oynadığı ifade edilmiştir (79). Aynı evre ve tümör büyüklüğüne sahip olan servikal adenokanserlerde, prognozun skuamöz hücreli karsinoma (SCC) göre daha kötü olduğu belirtilmiştir. Bu kötü prognoz, tümörün grade'ine bağlı olarak gösterilmiştir(85). Bu tümörler, yerleştikleri bölge sayesinde uzun süre belirti vermeden sessiz kalabilir ve serviksi ileri derecede büyütürken erken dönemde metastaz yapabilirler. Son yıllarda özellikle 35 yaşından genç kadınlarda bu tür tümörlerin insidansı artmaktadır(86).

Diğer Servikal Kanserler

Serviksin nöroendokrin karsinomu, küçük hücreli kanser olarak bilinir. Tüm serviks malignitelerinin %5'ten azını oluşturur ve genellikle kötü prognostik özelliklerle seyreder (87).

Servikal adenokarsinomların %2'sini oluşturan Şeffaf Hücreli Karsinom, serviksin derin bölgelerinde yerleşir ve servikal stromayı yaygın bir şekilde infiltre etme eğilimindedir (88).

Leiomyosarkom, rabdomyosarkom, stromal sarkom ve karsinosarkom, serviksin nadir görülen primer sarkomlarıdır(89). Servikse metastaz yapabilen maligniteler arasında

over, meme ve böbrek tümörleri de bulunmakla birlikte, bunların görülme sıklığı oldukça düşüktür(90).

2.5.6. Serviks Kanserinde Prognostik Faktörler

Serviks kanserinde, cerrahi sonrası prognoz ve adjuvan tedavi seçimini etkileyen önemli faktörler prognostik faktörlerdir. En önemli prognostik faktör ise evredir.

2.5.6.1.Evre

Serviks kanserinde prognozu en çok etkileyen faktör hastalığın evresidir ve evre ilerledikçe tedaviye verilen yanıtın azaldığı gözlenmiştir (91). Evre IIB-IV'deki serviks kanseri hastalarının, Evre I-IIA'daki hastalara kıyasla 5 yıllık sağ kalım oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, ileri evre serviks kanserinde prognozunun kötü olduğunu düşündürmektedir. Klinik evrenin ileri olması, sağ kalımı etkileyen bağımsız bir öngörücü olarak düşünülmektedir (92). Serviks kanserinin evrelemesi 2018'den önce genellikle klinik olarak yapılıyordu. Ancak, 2018'de FIGO, patolojik bulguların ve görüntülemenin evreyi belirlemedeki etkinliğini artırmak amacıyla serviks kanseri evrelemesini revize etti (93). FIGO sınıflamasına göre, klinik muayene önemlidir, ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve F-18 fluorodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi görüntüleme yöntemleri, tümör boyutları, çevre yumuşak dokulara yayılım, pelvik/ekstrapelvik metastazların tespiti açısından kritik bir rol oynar. Serviks kanserinin doğru bir şekilde evrelendirilmesi, tedavi seçimini ve hastalığın prognozunu büyük ölçüde etkiler (94).

Tablo 3 : FIGO Serviks Kanseri Evreleme Sistemi(93)

FIGO EVRESİ	
I	Kanser kesin olarak serviks ile sınırlıdır (uterus korpus yayılımı ihmal edilebilir).
IA	invazyon derinliği < 5 mm, yalnızca mikroskopi ile teşhis edilebilen invaziv karsinom
IA1	Ölçülen stromal invazyon derinliği < 3 mm
IA2	Ölçülen stromal invazyon derinliği ≥ 3 mm ve < 5 mm
IB	İnvaziv karsinom, ölçülen en derin invazyon derinliği ≥ 5 mm (Evre IA'dan büyük), servix uteri ile sınırlı lezyon
IB1	İnvaziv karsinom, stromal invazyon derinliği ≥ 5 mm ve en geniş boyutu < 2cm
IB2	İnvaziv karsinom en geniş boyutu ≥ 2 cm ve < 4 cm
IB3	İnvaziv karsinom en geniş boyutu ≥ 4 cm
II	Hastalık uterus dışında ancak pelvis yan duvarları ve vajen alt 1/3 tutulmamış
IIA	Parametrial tutulum olmaksızın vajen 2/3'ü ile sınırlı lezyon
IIA1	İnvaziv karsinom en geniş boyutu < 4 cm
IIA2	İnvaziv karsinom en geniş boyutu ≥ 4 cm
IIB	Parametrial tutulum var ancak pelvik yan duvara uzanmıyor
III	Tümör pelvik duvarı tutmuş ve/veya vajen alt kısmını tutmuş ve/veya hidronefroz veya non-fonksiyone böbrek
IIIA	Tümör alt 1/3 vajene ulaşmış, pelvik yan duvara ulaşmamış
IIIB	Tümör pelvik yan duvarı tutmuş ve/veya hidronefroz ve/veya nonfonksiyone böbreğe neden olmuş (başka bir nedene bağlı olmadığı bilinen)
IIIC	Tümör boyutuna bakılmaksızın pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu varlığı
IIIC1	Sadece pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
IV	Karsinom, gerçek pelvisin ötesine uzanmış veya mesanenin veya rektumun mukozasında (biyopsi ile kanıtlanmış) invazyon varlığı
IVA	Komşu pelvik organ yayılımı
IVB	Uzak organ yayılımı

2.5.6.2.Histolojik Tip

Araştırmalar, servikal adenokanserlerin ölüm oranlarının yüksek olduğunu ve adenokanserlerdeki prognozun skuamöz hücreli kanserlere göre daha kötü olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, adenokarsinomlu hastalarda skuamöz hücreli kanserlere kıyasla uzak metastaz oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, skuamöz olmayan histolojinin varlığının bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu belirlenmiştir(95).

2.5.6.3. Tümör Boyutu

Tümör boyutu, sağ kalım ve nüksü önemli ölçüde etkiler. Büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı (LNM), lenfovasküler invazyon (LVSI) ve parametrial invazyon için risk faktörleri olarak kabul edilir ve kötü bir prognoz belirtisi olarak düşünülür. 4 cm ve daha büyük tümörlerde lenf nodu metastazı (LNM) oranında artış gözlenmiş ve 5 yıllık sağ kalım oranlarında bir düşüş gösterilmiştir, bu da tümör boyutunun prognozu bağımsız olarak etkilediği düşünülmüştür(96). Bir çalışmada tümör büyüklüğünün değişimiyle nüks oranlarında değişiklik olduğu rapor edilmiştir (97). Özellikle tümörün transvers çapının artmasıyla parametrial invazyon ve dolayısıyla lenf nodu metastası riski artmaktadır tersine vertikal çap artışında yani parametriuma doğru olmayan büyümelerde prognoz kötüleşmeyebilir.

2.5.6.4. Stromal İnvazyon Derinliği

Tümörün başladığı bazal membrandan başlayarak subepitelyal dokuda yayılım yaptığı mesafe, stromal invazyon derinliği olarak kabul edilir. İnvazyon derinliği arttıkça, prognozun kötüleştiği ve lenfovasküler invazyon olasılığının arttığı bilinmektedir. Derinleme arttıkça, sağ kalım süresinin belirgin olarak azaldığı ve nüks oranının arttığı gösterilmiştir (98,99)

2.5.6.5. Parametrial İnvazyon

Serviks kanseri, lenfatik yolla veya doğrudan komşuluk yoluyla parametrial dokulara yayıldığı bilinmektedir. Parametrial invazyon, serviks kanserinin prognozunu etkileyen önemli faktörlerden biridir (100). Tümör büyüklüğü arttıkça, parametrial yayılım olasılığı da artar ve bu yayılımın artması lenf nodu metastazı oranını artırır. Erken evre olguların yaklaşık %6 ila %31'inde parametrial yayılım görülebilir. Bir çalışmada, evre Ia-Ib1 vakaların %5'inde parametrial yayılım tespit edilmiştir; parametrial yayılım olan hastaların %80'inde, yayılım olmayan hastalarda ise %10'unda lenf nodu metastazı (LNM) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, parametrial yayılım olanların %40'ında nüks gözlenirken, olmayanlarda ise bu oran %4'tür (101,102).

2.5.6.6. Lenf Nodu Metastazı

Serviks kanserinde en önemli prognostik faktörler lenf nodu metastazı (LNM) ve evredir. Lenfatik yayılım evreyi değiştirmez ancak prognozu ve adjuvan tedavi protokolünü önemli ölçüde etkiler. Lenf nodu metastazı (LNM) yanı sıra, metastatik lenf nodu sayısı ve yayılım düzeyi, prognostik değeri etkileyen diğer önemli kriterlerdir (103). Lenfatik yayılımın olmadığı olgularda 5 yıllık sağ kalım %90 iken, yayılımın olduğu durumlarda bu oran %50-60 civarındadır. Evre IB ve IIA için pelvik lenf nodu metastazı (LNM) negatif olduğunda 5 yıllık sağ kalım oranı %88 ila %96 arasında iken, pelvik LNM pozitif olduğunda bu oran %50 ila %74 olarak rapor edilmiştir. Nodal yayılımın bilateral olması hastalıksız yaşam ve sağ kalım sürelerini anlamlı derecede kısaltır. Paraaortik lenf nodu metastazı durumunda ise sonuçlar daha kötüdür (104,105)

2.5.6.7. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Lenfatik ya da vasküler sistem içinde bulunan endotel hücreleri tarafından çevrili alan, bazal membranın altında yer alır ve bu alana lenfovasküler alan denir. Buradaki endotel hücreleri ile çevrili bölgelerde kanser hücrelerinin tespit edilmesi, lenfovasküler alan invazyonunun varlığı olarak değerlendirilir (92). Lenfovasküler alan invazyonunun (LVSI) varlığı, serviks kanserinin prognozunu önemli ölçüde etkileyen bir diğer faktördür. LVSI pozitif olan serviks kanseri olgularının %25'inde, LVSI negatif olan olguların ise %8'inde pelvik lenf nodu metastazı gözlenmiştir (106). Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) olan olguların hastalıksız yaşam ve sağ kalım sürelerinin, invazyon olmayan olgulara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir (98).

2.5.7. Serviks Kanserinin Yayılım Yolları

Serviks kanserlerinde lenfatik yayılım, önemli prognostik faktörlerden biridir. Lenfatik yayılım en sık olarak obturator, hipogastrik, eksternal iliak ve sakral lenf nodlarına gözlenmektedir. Genellikle, ilk olarak obturator lenf nodları etkilenir. Daha sonra ise ana iliak ve paraaortik nod gruplarına yayılma gözlenir. Serviks kanserinde, tümöre yakın nod grubuna yayılım olmadan bir üst gruba yayılım olmaz; nodal yayılım adım adım ilerler (107).

Serviks kanserinin overleri tutulması nadir olmasına rağmen, büyük olasılıkla uterus ve adneksiyal yapılar arasındaki lenfatik bağlantılar aracılığıyla gerçekleşir.

Serviks kanseri, komşuluk yoluyla da yayılabilen bir türdür. Öncelikle fornikslerde görülür ve ardından vajinaya yayılır. Mikroskopik olarak başlayan bu yayılma hızla makroskopik boyuta ulaşır. Primer tümör serviks sınırlarını aştığında, genellikle vajinanın üst kısmı etkilenir.

Adenokarsinomda sıkça görülen bir yayılma şekli endometriyal yayılımdır. Bazen tümör belirgin bir şekilde büyür ve tüm endometriyum içine yayılır. Ancak skuamöz hücreli karsinomda endometriyal yayılma nadirdir ve genellikle evreyi etkilemez.

Hematojen yayılma genellikle ileri dönemlerde ortaya çıkar. Bu yolla karaciğer, akciğer ve kemik metastazları rapor edilmiştir. Peritoneal yayılma ise serviks kanserinde nadir görülen bir yayılma şeklidir.

2.5.8. Serviks Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri, özellikle klinik muayenenin yetersiz kaldığı durumlarda tümör büyüklüğü, lokal yayılım, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazını belirlemede yardımcı olabilir (108,109). NCCN (National Comprehensive Cancer Network), evre IB ve üstü vakalarda BT (Bilgisayarlı Tomografi), MR (Manyetik Rezonans), ve PET (Pozitron Emisyon Tomografisi)-BT kullanımını önermektedir.

BT veya PET/BT, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazlarını değerlendirmek için; MR ise lenf nodu değerlendirmesi dahil olmak üzere tümör boyutunu ve hastalığın yerel yayılımını değerlendirmek için kullanılmaktadır. GOG (Gynecologic Oncology Group), tümör boyutunu ve parametrial tutulumu belirlemede MR'ın klinik muayene ve BT'ye göre üstün olduğunu göstermiştir(110). NCCN, lokal ileri serviks kanseri vakalarında tedavi planını belirlemek için lenf nodu metastazı (LNM) ve sistemik hastalıkta uzak organ metastazını belirlemek için PET-BT taraması yapılmasını önermektedir(111).

2.5.9. Servik Kanserinde Tedavi

Serviks kanserinde tedavi planı, hastalığın evresine, tümörün büyüklüğüne, fertilité isteğine, cerrahi dışı tedavilere ulaşma imkanına, hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklarına göre belirlenir. Genellikle erken evrelerde cerrahi müdahale tercih edilirken, ileri evrelerde kemoradyoterapi tercih edilir.

2.5.9.1. Erken Evre Servikal Kanserin Tedavisi

FIGO 2018 Serviks Kanseri Evrelendirmesi'ne göre, Evre IA, IB1 ve IB2 evreleri erken evre serviks kanseri olarak tanımlanır (112). Erken evre serviks kanserinde, fertilitenin korunması düşünülmediğinde, tercih edilen standart tedavi basit veya radikal histerektomi ve gerekli durumlarda pelvik/paraaortik lenf nodu eksizyonudur (113). Erken evrede, serviks kanserinin tedavisinde cerrahi müdahalenin standart olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın evresi ve tümörün büyüklüğü, histerektomi radikalitesi için önemli belirleyicilerdir. Cerrahi müdahale yapılamayacak hastalarda radyoterapi düşünülebilir.

Erken evre serviks kanserinde, cerrahi spesimenin patolojik incelemesine bağlı olarak majör ve minör risk faktörlerinin varlığına (cerrahi sınır pozitifliği, tümör büyüklüğü, lenf damarı invazyonu, servikal stromal invazyon) göre tedavi şekillenir (47,114).

Risk faktörlerinin bulunmadığı durumlarda cerrahi tedavi yeterli olabilirken, risk faktörleri mevcut olduğunda adjuvan radyoterapi/kemoradyoterapi düşünülmelidir (115,116)

Yüksek dereceli risk faktörlerinden herhangi birinin varlığında hastaya adjuvan kemoradyoterapi önerilir. Peters ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, adjuvan radyoterapi ile karşılaştırıldığında, adjuvan kemoradyoterapinin 4 yıllık takipte progresyonsuz sağkalım oranı radyoterapi ile %63 ve kemoradyoterapi ile %80 olarak bulunmuştur. Aynı süreçte genel sağkalım oranları radyoterapi ile %71 ve kemoradyoterapi ile %81 olarak rapor edilmiştir (116).

2.5.9.2. Lokal İleri Serviks Kanseri Tedavisi

2018 FIGO Serviks Kanseri Evrelendirmesi'ne göre, IB3 - IVA evreleri lokal ileri evre olarak sınıflandırılır (93). Birinci basamak tedavi kemoradyoterapidir (18,117,). Kemoradyoterapinin, radyoterapiye kıyasla daha fazla tam yanıt ve sağ kalım oranını artırdığı gösterilmiştir. Ancak, kemoradyoterapinin hematolojik ve gastrointestinal toksisiteleri daha sık görülür (118).

IB3 ve IIA2 evrelerinde, serviks kanserinin tedavisi için radikal histerektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, adjuvan radyoterapi veya kemoradyoterapi, kemoterapi (KT) sonrası radikal histerektomi veya kemoradyoterapi seçenekleri düşünülebilir .

2.5.9.3. Nüks ve Metastatik Serviks Kanseri Tedavisi

Yaklaşık olarak %35'inin tedaviden sonra rekürrent veya persistan hastalığa sahip olacağı invaziv serviks kanseri hastaları için tahmin edilmektedir(66). Nüksler genellikle tedaviden sonra iki yıl içinde görülmektedir (119). Metastazlar en sık pelvik ve paraaortik lenf nodlarına yönelir(120). İkinci sıklıkla akciğer tutulumu gözlenir (121,122). Karaciğer, periton, adrenal bezler, barsaklar, kemikler ve cilt metastazları da oluşabilir (123). PET/BT, nüks ve metastazların değerlendirilmesinde en değerli görüntüleme yöntemidir (124).

Histerektomize edilmiş hastalarda, lokal nüksler genellikle vajinal kafada ve pelvik bölgede görülürken; histerektomi yapılmamış hastalarda, genellikle servikste oluşur(71). Primer cerrahi sonrası pelvik veya bölgesel nüksleri olan hastalar genellikle radyoterapi veya kemoradyoterapi ile tedavi edilir, bu genellikle brakiterapiyi içerir(125,126). Daha önce radyoterapi alan pelvik yan duvarı tutmayan santral nükslerde, uzak metastaz yoksa pelvik egzenterasyon düşünülebilir(71,127).

Uzak metastaz varlığında kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi rejimleri göz önünde bulundurulmalıdır (128).

2.5.10. Serviks Kanserinde Cerrahi Tedavi

- FIGO IA1 hastalığı olan ve lenfovasküler saha invazyonu olmayan hastalar için konizasyon, basit/ekstrafasyal histerektomi ve modifiye radikal histerektomi seçenekler arasındadır.
- FIGO evresi IA2, IB1, IB2 ve IIA1 servikal kanseri olan hastalarda, bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu (SLN haritalamalı veya haritasız) ile radikal histerektomi tercih edilen tedavi yaklaşımıdır.
- Radikal histerektomi, daha geniş bir paraservikal rezeksiyon sınırını içerdği için kardinal ve uterosakral ligamanları, üst vajinayı, pelvik düğümleri ve bazen para-aortik düğümleri içerir ve bu nedenle basit histerektomiye tercih edilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, seçilmiş hastalarda FIGO IB3 lezyonları ve çoğu FIGO evre IIA2 veya daha büyük servikal kanserlerde, genellikle kesin kemoradyasyon, radikal cerrahiye tercih edilir. Seçilmiş FIGO IB3-IIB vakaları, tedavi için radikal histerektomi veya neoadjuvan kemoterapi sonrasında radikal histerektomi seçenekleri arasında değerlendirilebilir.
- Uzak metastazı olmayan veya dirençli serviks kanserlerinde santral pelvisle sınırlı (yani, uzak metastaz yok) nüks eden vakalarda, pelvik ekzenterasyon potansiyel olarak iyileştirici bir cerrahi seçenek olarak değerlendirilebilir (129).
- Radikal histerektominin boyutu değişse de, pelvik otonomik sinir koruyucu cerrahinin önemi büyüktür (130). Sınıflamada iki sistem kullanılmaktadır.

Piver-Rutledge-Smith Sınıflandırması

En sık kullanılan ve uygulanan sınıflandırma, beş ana sınıfta sistemize edilmiştir(131).

Tablo 4 : Piver-Rutledge-Smith Sınıflandırması

Sınıf 1 (Ekstrafasyal histerektomi): Uterus ve fasyası eksize edilir.
Sınıf 2 (Modifiye radikal histerektomi): Uterin arter üreteri çaprazladığı bölgeden,kardinal ve uterosakral ligamentler; pelvik yan duvar ve sakrum bağlantıları ile uterus arasındaki orta noktadan,1/3 üst vagen dokusu ile birlikte eksize edilir.
Sınıf 3 (Radikal histerektomi): Uterin arter internal iliak arter ya da süperior vezikal arterden dallandığı bölgeden,kardinal ve uterosakral ligamentler; pelvik yan duvar ve sakrum bağlantıları yerlerinden ,1/2 üst vagen dokusu ile birlikte eksize edilir.
Sınıf 4 (Radikal histerektomi): Üreter tamamen vezikouterin ligamentten diseke edilerek parametrial doku eksize edilir.Superior vezikal arter eksize edilir.Vagen üst 3/4'ü eksize edilir.
Sınıf 5 (Radikal histerektomi): Sınıf 4 radikal histerektomide yapılan eksizyon genişliğine ilaveten mesanenin bir kısmı eksize edilir.

Qurleu-Morrow Sınıflandırması

Bu sınıflandırma sistemi, cerrahi eksizyon genişliğine üç boyutlu bir yaklaşım getirmiştir. Ayrıca lenf nodu disseksiyonunu da eksizyon genişliğine göre modifiye etmiştir(132).

Tablo 5 : Querleu – Morrow sınıflaması(132)

Radikal histerektomi tipi	Paraserviks veya lateral parametrium	Ventral parametrium	Dorsal parametrium
Tip A	Serviks ve üreter arası seviyede (üreterin mediali-üreter tespit edilir fakat mobilize edilmez)	Minimal eksizyon	Minimal eksizyon
Tip B1	Üreter seviyesinde (üreteral yatak seviyesinde-üreter, serviks ve lateral parametrium seviyesinden mobilize edilir)	Vezikouterin ligamentin parsiyel eksizyonu	Rektouterin-rektovajinal ligamentin ve uterosakral katlantının parsiyel rezeksiyonu
Tip B2	B1 ile aynı, ilaveten vasküler/sinir yapıların rezeksiyonu olmadan paraservikal lenfadenektomi yapılır	Vezikouterin ligamentin parsiyel eksizyonu	Rektouterin-rektovajinal ligamentin ve uterosakral katlantının parsiyel rezeksiyonu
Tip C1	Enine olarak iliak damarlar seviyesinde, kaudal kısım korunur	Vezikouterin ligament mesane seviyesinden eksize edilir (üretere kranial). Vezikovajinal ligamentin proksimal kısmı (mesane sinirleri diseke edilir ve korunur.)	Rektum seviyesinde (hipogastrik sinir diseke edilir ve korunur)
Tip C2	Medial açıdan tam olarak İliak damarlar seviyesinde (kaudal kısım dahil)	Mesane seviyesinde (mesane sinirleri feda edilir)	Sakrum seviyesinde (hipogastrik sinirler feda edilir)
Tip D	Pelvik duvar seviyesinde, internal iliak damarlar ve/ve ya pelvik	Mesane seviyesinde. Egzenterasyonun bir parçasıysa uygulanamaz.	Sakrum seviyesinde. Egzenterasyonun bir parçasıysa uygulanamaz.

Lenf nodu disseksiyonu dört aşamada tanımlanmıştır (132)

Tablo 6 : Qurlou-Morrow Sınıflandırmasına göre lenf nodu disseksiyonu seviyeleri

Seviye 1: Eksternal ve internal iliak
Seviye 2: Kommon iliak(presakral dahil)
Seviye 3: Aortik(inframezenterik)
Seviye 4: Aortik (infrarenal)

Radikal histerektomi sırasında çıkarılan doku miktarıyla ilişkili olarak intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar sıkça gözlenir. En sık karşılaşılan postoperatif komplikasyon üriner enfeksiyondur. Ateş, ileus, venöz tromboz, lenfokist, vezikovajinal fistül ve üreteral obstrüksiyon gibi komplikasyonlar erken dönemde görülebilen, mesane disfonksiyonu, lenfödem ve cinsel disfonksiyon gibi komplikasyonlar ise daha geç dönemlerde ortaya çıkabilir (131).

Lenf nodu disseksiyonu (LND), serviks kanserinin lenf yoluyla yayılım paternini anlamamıza yardımcı olmuş ve subklinik, mikroskopik metastazları tespit etmemize olanak sağlamıştır. Erken evre serviks kanserinde temel cerrahi yaklaşım, lenf nodu metastazlarının çıkarılmasıyla prognoza katkı sağlar ve bu metastatik bölgelerin radyoterapi (RT) ışınlama alanına daha iyi bir şekilde dahil edilmesini sağlar.

FIGO'ya göre evre IA1 SCC'lerinde lenfovasküler invazyon (LVSI) eşlik etmiyorsa lenf nodu metastazı (LNM) riski %1'in altında olduğundan, genellikle bu evrede Lenf Nodu Disseksiyonu (LND) yapılmaz (133). Evresi IA2 veya IB1 olan hastalarda lenf nodu metastaz riski %2-8 arasında olduğundan, bu hastalara pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu (LND) yapılması uygun olabilir. Bu durumlarda, preoperatif görüntüleme yöntemleri (PET-BT, MRG, BT) ile paraaortik bölgede patolojik lenf nodu bulunmuyorsa ve peroperatif frozen inceleme ile pelvik lenf nodlarında metastaz saptanmazsa paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu (LND) yapılmayabilir. Ancak, her olguda intraoperatif olarak paraaortik bölgedeki lenf nodları da değerlendirilmelidir. Makroskopik evre IB1, IB2 ve IIA tümörlerde paraaortik lenfatik tutulum oranı daha yüksek olduğundan, sistematik bir şekilde pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılması önerilir (134).

Sentinel Lenf Nodu (SLN) biyopsisi, tümör hücrelerinin diğer lenf nodlarına ilerlemeden önce bir veya birkaç lenf noduna metastaz yapması prensibine dayalı bir girişimdir. Peritümöral bölgeye, genellikle teknesyum-99m (Tc-99m) gibi radyoaktif işaretli bir madde ve lymphazurin ya da indosiyanin yeşili gibi bir boya enjekte edilerek Sentinel Lenf Nodu (SLN) tespiti yapılabilir. Peroperatif frozen incelemede Sentinel Lenf Nodu (SLN)'nda metastaz saptanırsa cerrahiden vazgeçilip kemoradyoterapiye bırakılır eğer metastas saptanmazsa, daha kapsamlı bir lenfatik diseksiyonla beraber cerrahi uygulanır. SLN biyopsisi sayesinde mikrometastazların daha güvenilir bir şekilde tespit edilmesi sağlanır(135). Bir çalışmada, 800 olguyla yapılan araştırmada, Sentinel Lenf Nodu (SLN) biyopsisindeki yanlış negatiflik oranının oldukça düşük olduğu gözlenmiştir(136). Erken evre serviks kanseri hastalarında yapılan başka bir çalışmada, Sentinel Lenf Nodu (SLN) biyopsisinin duyarlılığının %95 olduğu bulunmuştur(137).

Son yıllarda, Sentinel Lenf Nodu (SLN) biyopsisinde radyofarmasötiklerle birlikte görsel bilgi sağlayan ajanlar da kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan ajan, indosiyanin yeşilidir ve kızılötesi ışığa yakın floresans görüntüleme ile cerraha görsel bilgi sağlar. Bu yöntem floresans görüntüleme işaretli lenf bezinin gösterilmesiyle çıkarılmasını sağlar (138).

2.5.10.1. Fertilite Koruyucu Cerrahi Tedavi

Serviks kanseri teşhisi konan hastaların %46'sı 45 yaş altındadır ve fertilite kaygısı önemli bir endişe kaynağıdır. Serviks kanserinin erken evrelerinde tedavi edildiğinde %90'a kadar sağkalım şansı olduğu göz önüne alındığında, fertilitenin korunması isteği olan hastalara uterus koruyucu cerrahi tedavi seçeneği sunulmalıdır. Evre 1A1-1B1 uygun hastalar, fertilite koruyucu cerrahi için aday olabilirler. Fertilite koruyucu cerrahi seçenekleri arasında konizasyon ve trakelektomi bulunmaktadır. Evre 1A1 serviks kanseri hastalarında lenfovasküler invazyon yokluğunda, konizasyon uygun bir tedavi seçeneğidir. Wright ve ark.(133). 1409 hastayı içeren çalışmasında, konizasyonun histerotomi ile karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım üzerinde bir fark bulunmamıştır (%98'e karşı %99). 1A1+LVSI, 1A2 ve 1B1 evrelerinde, radikal trakelektomi uygun bir seçenektir

Lezyonlar 2 cm'den küçükse, vajinal trakelektomi uygunken, daha büyük lezyonlarda abdominal trakelektomi daha uygun bir yaklaşım olabilir. Trakelektominin infertilite için bir risk oluşturduğuna dair öngörü bulunmamaktadır. Radikal trakelektomi sonrası gebelik planlayan hastalara, en az 6 ay, tercihen 12 ay gebelik planlamamaları önerilir. 14 çalışmanın derlendiği bir araştırmada, gebeliklerin %42'sinin termde sonuçlandığı ve %66'sının canlı doğumla sonuçlandığı belirtilmiştir. 1. trimester kayıpları genellikle normal popülasyonla benzerdir, ancak 2. trimester kayıpları ve erken doğum riski artabilir. Ana neden, cerrahinin ardından meydana gelen servikal stromada azalmadır. Bu durumda, profilaktik servikal serklajın düşünülmesi gerekebilir. Radikal trakelektomi geçirenler vajinal doğum için uygun değildir. Bunun yerine, 37-38. gebelik haftalarında sezaryan yapılması uygun olabilir(139).

Trakelektomi sonrası hastaların düzenli takibi için kolposkopi ve smear testi yapılmalıdır. İlk 3 yıl boyunca takip her 3-4 ayda bir, sonraki 2 yıl boyunca ise 6 ayda bir gerçekleştirilmelidir. Daha sonra ise yılda bir kez takip önerilir. Hastaların ameliyat sonrası 6, 12 ve 24. aylarda MRG ile değerlendirilmesi uygun olabilir. Gebelik planlamayan hastalara histerektomi tercih edilebilir (140,141).

Konizasyon materyalinde tümörün cerrahi sınıra 5 mm'den daha yakın olması veya tümörün üst sınırı ile istmus arasındaki mesafenin 1 cm'den az olması durumunda, rekürrens riski artabilir. Bu durumda trakelektomi sınırı genişletilir. Trakelektomi sonrası benzer evre ve boyuttaki tümörlerde, rekürrens oranı radikal histerektomi ile benzerdir. Rekürrens oranı trakelektomi sonrasında %4.4, mortalite oranı ise %2.1'dir (142).

2.5.11. Serviks Kanserinde Radyoterapi

Erken evre serviks kanserinde adjuvan tedavi olarak kullanıldığı gibi, lokal ileri evre serviks kanserinde kemoterapi ile birlikte birincil tedaviyi oluşturur. Primer cerrahi sonrası nükslerde öncelikli tedavi genellikle radyoterapidir. Brakiterapi ve eksternal radyoterapi gibi yöntemler kullanılır. Eksternal radyoterapinin etki alanı genellikle paraaortik bölgeye kadar genişletilebilir. İleri evre hastalarda, eksternal radyoterapiye ek olarak brakiterapi genellikle altın standarttır. Radyoterapinin dozunu

artırmadan etkinliğini artırmak ve yan etkilerden kaçınmak için kemoterapi ile birlikte verilmesi de önerilmektedir. (143). Rotman ve ekibinin yaptığı bir faz 3 randomize kontrollü çalışmada, erken evre serviks kanseri olan hastalarda adjuvan radyoterapinin düşük nüks riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (144). Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu çalışmasında, evre IIB-IVA serviks kanseri veya 5 cm'den büyük bir tümörü olan veya histolojik olarak doğrulanmış lenf nodu tutulumu olan 403 hastada, sadece radyoterapi ve radyoterapiye ek olarak kemoterapi verilen hastalar karşılaştırıldı. Kemoradyasyon alan grupta, 5 yıllık genel sağ kalımda anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir (145).

Radyoterapi sonrası epitel atrofisi, vajinal kısalma ve fibrozis gibi nedenlerle; cinsel işlev bozukluğu, ciddi kronik barsak ve mesane problemleri, rektovajinal ve vezikovajinal fistül gibi komplikasyonlar gelişebilir. Radyoterapi, özellikle cerrahi retropozisyon yapılmamış olanlarda overlere oldukça duyarlıdır ve prematür menopoza neden olabilir.

2.5.12. Serviks Kanserinde Kemoterapi

Serviks kanserinin birincil tedavisi cerrahi ve radyoterapi olmak üzere iki seçenek içerir. Cerrahi tedavi yalnızca evre I-IIA hastalıkta uygulanabilirken, radyoterapi tüm evrelerde kullanılabilir. Serviks kanserinin lokal ileri evrelerinde (IIB-IVA), kemo-radyoterapi standart tedavi protokolüdür. Bu kanserlerde, neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulamasını takiben cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanabilir (146). Evre IB veya IB2 tümörlerde tümör çapı 4 cm'nin üzerinde olduğunda, kemo-radyoterapi radikal histerektomiye alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir.

Neoadjuvan kemoterapi, serviks kanserlerinde tümör kitlesini küçültmek amacıyla genellikle 2-4 kür şeklinde uygulanır ve ardından radikal histerektomi veya radyoterapi yapılabilir. Tümörün küçültülerek cerrahi komplikasyon riskinin azaltılması ve radyoterapi gereksiniminin azaltılarak mikrometastatik hastalığın tedavi edilmesi amaçlanır. Neoadjuvan kemoterapi ile özellikle evre IB2-II olgularında % 22-44 arasında tam cevap oranı sağlandığı ve pozitif lenf nodu sayısının azaltıldığı gözlenmiştir(147,148).

Sisplatin, hem lokal ileri evrede hem de metastatik evrede tek başına en etkili ajan olarak bilinmektedir(149,150). Karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu, sisplatin için uygun olmayan hastalar için alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir(151). Sisplatin ile karboplatin kombinasyonu, daha önce sisplatin ile tedavi görmemiş hastalarda sisplatinle kombinasyondan daha etkili olabilir. Ancak, iki rejimi karşılaştıran bir Japon randomize klinik araştırması benzer bir etkinlik göstermiştir (152).

Kemoterapötiklerin kombinasyonu ile tedavi yanıtı artar, ancak sitotoksikite ve yan etki de artar (153) Kombine kemoradyoterapi, lokal ileri ve ileri evrelerde tekil ajan kullanımına kıyasla daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sağlamıştır (154).

2.5.13. Serviks Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler

Hedefe yönelik tedaviler, şu anda standart tedavi olarak kabul edilmemekle birlikte, bu alandaki çalışmalar umut vericidir. Bevacizumab, VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. GOG 240 çalışmasında ileri evre serviks kanserinde kullanılmasıyla, medyan sağkalımda 3,7 ay iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, bevacizumabın daha sık hipertansiyon, tromboemboli ve gastrointestinal fistüller gibi yan etkilere neden olduğu görülmüştür (155).

Tirozin kinaz reseptör inhibitörleri ve epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri üzerine yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

2.5.14. Serviks Kanserinde Tedavi Sonrası Nüks

Serviks kanseri vakalarının yaklaşık %30'unda tedavi sonrası tekrarlar görülür. Evre IIB-IVA'da bu oran %50-70 arasında iken, evre IB-IIA olgularda %10-20 arasında saptanmaktadır. Hastalık genellikle tedaviden sonraki ilk 2 yıl içinde nüks etme eğilimindedir. Nüks gelişimini etkileyen faktörler arasında evre, histoloji, tümör boyutu, stromal invazyon, derece, lenf damarı invazyonu, lenf nodu metastazı ve cerrahi sınırdaki tümör varlığı bulunmaktadır. Nüks riski evre arttıkça artar; ancak, sadece radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda pelvik rekürrens oranları evre IB, IIA, IIB, III ve IVA için sırasıyla %10, 17, 23, 42, ve 74 olarak belirlenmiştir (156-158).

Tanı anında lenf nodu tutulumu pozitif olan hastaların uzak metastaz geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, uzak metastaz riskinin evreyle doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir. En sık uzak metastazlar sırasıyla akciğer, kemik, paraaortik lenf nodu, abdominal kavite, supraklaviküler nod ve omurga bölgelerine olmaktadır(159,160).

Rekürrens gelişme süresinin ortalama 11 ay olduğu bulunmuştur. Tüm nükslerin %25'i ilk 6 ayda, %50'si ise 7 ila 18 ay arasında oluşmuştur(161). Radikal histerektomi ile birlikte radyoterapi ve/veya kemoterapi alan hastalarda nüks veya persistan hastalık durumunda, pelvik ekzenterasyonun küratif bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilir. İzole lenf nodu rekürrensi veya izole akciğer metastazı durumlarında, küratif amaçla cerrahi uygulanması gerektiği düşünülmektedir. Paraaortik veya supraklaviküler lenf nodu metastazı durumunda kötü bir prognoz olduğu bilinir ve bu durumlarda kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanabilir (161-163).

2.5.15. Gebelik ve Serviks Kanseri

Serviks kanseri gebelikte en sık görülen jinekolojik kanserdir ve genellikle erken evrede teşhis edilir(164-166). Anormal servikal sitoloji, ilişki sonrası kanama, vajinal muayenede tespit edilen tümör ve düzensiz vajinal kanama gibi belirtiler görülebilir(167,168). Tedavi planı, hastalığın evresi, gebeliğin yaşlılığı ve ailenin gebeliği devam ettirmek isteyip istemediği gibi faktörlere göre belirlenir (169,170).

Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği'nin (ESGO) gebelikte serviks kanseri yönetimi kılavuzunda, hastalar gebelik yaşına göre 22-25 haftadan küçük (Grup 1) ve 22-25 haftadan büyük (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı (171).

Grup I'de, lenf nodu negatifliği değerlendirildikten sonra hastalığın evresine göre yönetimi belirlenir. ESGO, sadece 4 cm veya daha büyük tümörler için paraaortik lenf nodu diseksiyonu önermektedir. Tümör çapı <4 cm olan hastalarda sadece pelvik lenf nodu diseksiyonu önerilir. Evre IA1 tanısı, genellikle 12 ila 20 haftalar arasında yapılan konizasyon ile konulur. Cerrahi sınır negatif ise ve skuamöz tip ise, tedavi tamamlanmış kabul edilir. Evre IA2 ve IB1'de (<2 cm çapında tümör) basit trakelektomi veya geniş konizasyon önerilir(172,173). Tümör boyutu 2 cm veya daha büyük olan ve IB1 veya daha ileri evredeki gebelerde, neoadjuvan kemoterapi tercih edilir. Sıklıkla kullanılan kemoterapi rejimi sisplatin ve paklitaksel kombinasyonudur (174). Gebeliğini sürdürmek isteyen lenf nodu pozitif hastaların prognozunun kötü olabileceği konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.Eğer hasta gebeliğini sürdürmek

istiyorsa, planlı erken doğum ile neoadjuvan kemoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir (175).

Grup II'de, 20. gebelik haftasından sonra lenf nodu tutulumunun cerrahiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle daha az uygulanabilir hale gelmesiyle birlikte, lenfadenektomi ile değerlendirilmesi düşük sıklıkta gerçekleştirilebilir. Bu durumda, gebeliğin bu aşamasında tanı konulursa, yönetim kanserin evresine göre belirlenir(171).Evre IA ve IB1 hastalarda, tümör boyutları 2 cm'den küçük olduğunda kesin tedavi doğumdan sonraya ertelenebilir(176). Ancak, evre IB1'den daha ileri evrelerde gebeliğin devamını istenirse, neoadjuvan kemoterapi tercih edilen bir yöntemdir. Gebeliğin devamını tercih eden evre IA1 hastalar, hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla düzenli aralıklarla tekrarlayan kolposkopi ve klinik muayenelerle takip edilmelidir. Bu yaklaşım temel olarak hastalığın ilerlemesini önlemeyi hedefler. Tedaviyi doğumdan sonraya ertelemek isteyen hastalar, pelvik muayenelerle üç ila dört haftada bir takip edilmelidir. Görüntüleme yöntemleri, özellikle progresyon şüphesi olduğunda, örneğin ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR), kullanılabilir(177,178).

Optimal doğum zamanı genellikle 37 haftadan sonra olmasına rağmen, doğum zamanı ve yöntemi bireysel duruma göre belirlenmelidir. Servikal sitolojisi anormal olan hastalarda doğum şekli, obstetrik faktörlere bağlı olarak belirlenmelidir(178). Evre IA1 veya IA2 olanlar genellikle vajinal doğum yapabilir(170). Evre IB1 ve daha ileri için vajinal doğumdan kaçınılmalı ve sezaryen tercih edilmelidir (170,171,178). İleri evrelerde vajinal doğum, lenfatik yayılma, enfeksiyon, servikal laserasyon ve epizyotomi ile ilişkili metastaz riskini artırabilir. Sood ve ark, serviks kanserli hastalarda vajinal doğum ile sezaryen doğum yöntemlerini karşılaştırmış ve vajinal doğum yapanlarda rekürrens oranının daha yüksek olduğunu bulmuştur (179).

2.5.16. Serviks Kanserinde Takip

Serviks kanserinin primer tedavi sonrası hastaların takip sıklığı ve yapılan tetkikler konusunda ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tam bir fizik muayene, pelvik ve rektal muayene dahil olmak üzere, rutin olarak yapılmalıdır. Ancak, vajinal

sitolojinin erken rekürrensi saptamadaki katkısıyla ilgili çok az kanıt bulunmaktadır. Genel uygulama, hastaların tedaviden sonraki ilk 2 yıl içinde 3-6 ayda bir takip edilmesi, sonraki 3 yıl içinde 6-12 ayda bir takip edilmesi ve 5. yılın sonrasında yılda bir kez takip edilmelerini içerir. Fizik muayene bulgularına dayanarak PET/BT, BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri uygulanabilir (151).

Serviks kanseri, oldukça etkili birincil (HPV aşısı) ve ikincil (tarama) önleme yöntemleri sayesinde neredeyse tamamen önlenabilir hale gelmektedir. DSÖ'ye göre, HPV aşılama programları, serviks kanserinin gelecekteki uzun vadeli yükünü azaltabilir. 9 ile 13 yaşları arasındaki kız çocukları için 2 doz aşı, en etkili ve en uygun müdahaleler arasındadır. Önerilen yaş grubunda, cinsel ilişkiye başlamadan önce HPV aşısı yapılması en idealdir. Gardasil adlı 4'lü HPV aşısı HPV 6, 11, 16 ve 18'i hedefler. Gardasil9 adlı 9'lu HPV aşısı, 4'lü aşının hedeflediği HPV tiplerine ek olarak HPV 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerini hedefler. Cervarix adlı 2'li HPV aşısı ise sadece HPV tipleri 16 ve 18'i hedefler. Unutulan aşı dozlarına, aradan geçen zamandan bağımsız olarak, kaldığı yerden devam edilir. HPV aşıları güvenlik açısından sınırlı bilgilerden dolayı gebelikte önerilmez; ancak emzirenlerde rahatlıkla uygulanabilir (180-182).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmaya Haziran 2018 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında, serviks kanseri tanısı olarak Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji servisinde takip ve tedavisi yapılan ve ana patoloji sonucu üniversitenin Patoloji Anabilim Dalı tarafından incelenen 59 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yönetimi Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji Onkoloji Tümör Konseyi tarafından alınan kararlar doğrultusunda yapılmıştır. Postoperatif dönemde, hastaların sağ kalım ve nüks durumları, jinekoloji servisi ve jinekolojik onkoloji poliklinik takip verilerinden incelendi.

Dışlama kriterleri arasında histopatolojik serviks kanseri tanısının olmaması, tedavinin başka bir merkezde yapılması, operasyon sonrası takip programından ayrılma ve ölüm nedeninin net olarak belirlenememesi yer almaktadır. Bu kriterler dikkate alındığında, yaş, takip süresi, ek hastalıklar, exitus hasta oranı, nüks oranı, evre, histolojik tanı, çıkan lenf nodu sayısı, lenf nodu metastazı varlığı, preoperatif tümör belirteç değerleri, primer tedavi (cerrahi ya da kemoradyoterapi) neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ve brakiterapi uygulamaları, venöz ve lenfatik alan invazyonu, adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve brakiterapi verileri ile takip edilen genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süresi tam olan 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların takibi Mayıs 2023 tarihine kadar devam etmiştir.

Ameliyat tarihinden hastalığa bağlı ölüm tarihine kadar geçen süre overall survival (genel sağkalım), ameliyat tarihinden hastalığın nüks ettiği tarihe kadar geçen süre ise disease-free survival (progresyonsuz sağkalım) olarak kabul edildi.

Histopatolojik olarak serviks kanseri tanısı alan hastaların, FIGO 2018 Serviks Kanser Evrelendirme Sistemine göre evrelendirildi.



4. İSTATİSTİKSEL METOD

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım değerlendirmelerinde Kaplan Meier analizi ve Log Rank testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışma için etik kurul onayı, 23 Haziran 2023 tarihinde 2023.118.06.04 araştırma protokol numarası ile Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir. Etik kurul onay yazısına ekte yer verilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışma Haziran 2018 Mayıs 2023 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversite Hastanesinde 59 kadın olguyla yapılmıştır. Kadınların yaşları 34 ile 86 arasında değişmekte olup; ortalaması $55,93 \pm 12,64$ 'tür.

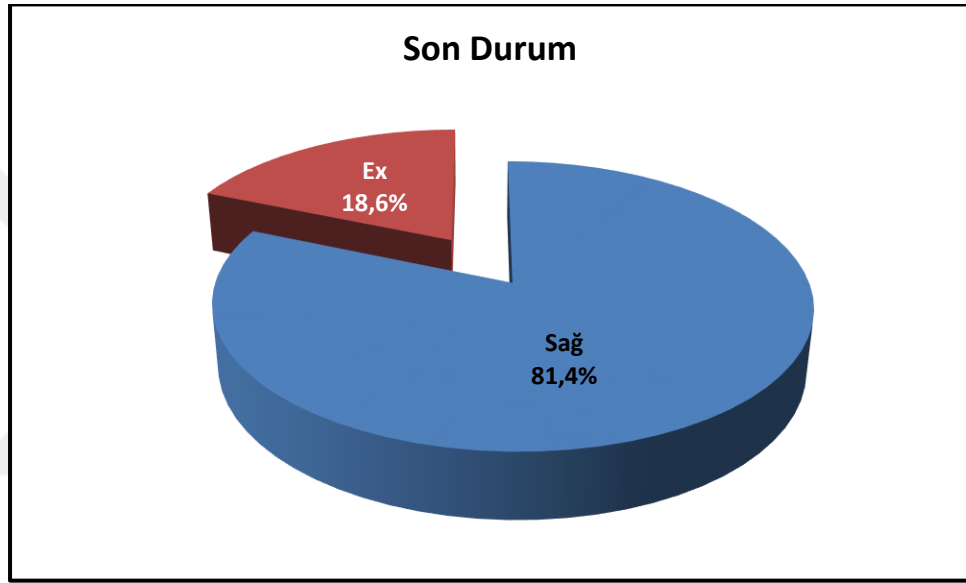
Araştırmaya katılan olguların takip süreleri 2 ile 120 ay arasında değişmekte olup; ortalaması $21,90 \pm 22,73$ aydır.

Tablo 7 : Demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar

Yaş	<i>Ort±Ss</i>	55,93±12,64
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	57 (34-86)
Takip süresi (ay)	<i>Ort±Ss</i>	21,90±22,73
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	16 (2-120)
Ek hastalık	Yok	28 (47,5)
	Var	31 (52,5)
	HT	19 (61,3)
	Dm	11 (35,5)
	Hipotiroidi	5 (16,1)
	Diğer	12 (38,7)
Son durum	Sağ	48 (81,4)
	Ex	11 (18,6)
Nüks	Yok	56 (94,9)
	Var	3 (5,1)
Sağkalım süresi (ay)	<i>Ort±Ss</i>	21,90±22,73
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	16 (2-120)
Progresyonsuz sağkalım süresi (ay)	<i>Ort±Ss</i>	14,02±17,60
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9 (0-96)

Araştırmaya katılan olguların %52,5'inde (n=31) ek hastalık görülmüştür. Olguların %61,3'ünde (n=19) HT, %35,5'inde (n=11) Dm, %16,1'inde (n=5) hipotiroidi, %38,7'sinde (n=12) diğer hastalıklar olduğu görülmüştür.

Olguların %18,6'sının (n=11) ex olduğu, %5,1'inde (n=3) nüks görülmüş ve nüks görülen 2 olgunun sonrasında operasyon geçirdiği görülmüştür. Olguların %81,4'ünde (n=48) sağ kalım görülmüştür.



Şekil 5:Mortalite Dağılımı

Araştırmaya katılan olguların sağkalım süreleri 2 ile 120 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre $21,90 \pm 22,73$ aydır.

Olguların progresyonsuz sağkalım süreleri 0 ile 96 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre $14,02 \pm 17,60$ aydır.

Tablo 8 : Tedavi Özelliklerin Dağılımları

VBRT Fraksiyon dozu (cGy)	<i>Ort±Ss</i>	186,96±25,30
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	180 (180-300)
VBRT Frx sayısı	<i>Ort±Ss</i>	26,30±3,24
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	28 (13-28)
Eksternal RT (Gy)	<i>Ort±Ss</i>	48,46±3,15
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	50,4 (39-50,4)
KRT	Yok	27 (45,8)
	Var	32 (54,2)
Adjuvan RT	Yok	43 (72,9)
	Var	16 (27,1)
Adjuvan KT	Yok	47 (79,7)
	Var	12 (20,3)
Adjuvan Brakiterapi	Yok	43 (72,9)
	Var	16 (27,1)

Araştırmaya katılan olguların fraksiyon dozları 180 ile 300 cGy arasında değişmekte olup; ortalaması 186,96±25,30 cGy'dir.

Olguların Frx sayıları 13 ile 28 arasında değişmekte olup; ortalaması 26,30±3,24'tür.

Olguların eksternal RT ölçümleri 39 ile 50,4 Gy arasında değişmekte olup; ortalaması 48,46±3,15 Gy'dir.

Araştırmaya katılan olguların sonuçları incelendiğinde; %54,2'sinde (n=32) RT, %54,2'sinde (n=32) KT, %54,2'sinde (n=32) Brakiterapi görülmüştür.

Olguların %54,2'sinde (n=32) KRT varlığı görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların %27,1'inde (n=16) RT, %20,3'ünde (n=12) KT, %27,1'inde (n=16) Brakiterapi görülmüştür.

Tablo 9 : Demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar(Devam)

Sitoloji	Yapılmadı	39 (66,1)
	Negatif	4 (6,8)
	Pozitif	16 (27,1)
	HSIL	12 (20,3)
	ASC-H	3 (5,1)
	AGUS	1 (1,7)
HPV	Yapılmadı	41 (69,5)
	Negatif	2 (3,4)
	Pozitif	16 (27,1)
Kolposkopi	Yok	43 (72,9)
	Var	16 (27,1)
Serviks BX	Yok	14 (23,7) tartışma
	Var	45 (76,3)
Konizasyon	Yok	47 (79,7)
	Var	12 (20,3)
Konizasyon pataloji	Yok	49 (83,1)
	Var	10 (16,9)
Konizasyon cerrahi sınır	Negatif	48 (81,4)
	Pozitif	11 (18,6)
Cerrahi	Yok	31 (52,5)
	Var	28 (47,5)
Operasyon	Yok	25 (42,4)
	Var	34 (57,6)
Evre (n=54)	TX/0	4 (7,4)
	Evre 1	15 (27,8)
	Evre 2	10 (18,5)
	Evre 3	15 (27,8)
	Evre 4	10 (18,5)

Araştırmaya katılan olguların sitolojileri incelendiğinde; %6,8'i (n=4) negatif, %20,3'ü (n=12) HSIL, %5,1', (n=3) ASC-H, %1,7'si (n=1) AGUS olduğu görülmüştür.

Olguların %27,1'inin (n=16) HPV pozitif olduğu görülmüştür.

Olguların %27,1'inde (n=16) kolposkopi,%76,3'ünde (n=45) serviks BX, %20,3'ünde (n=12) konizasyon, %16,9'unda (n=10) konizasyon patolojisi olduğu görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların %18,6'sının (n=11) konizasyon cerrahi sınırı pozitif olduğu görülmüştür.

Olguların %47,5'i (n=28) cerrahi işlem olduğu, %57,6'sı (n=34) operasyon geçirdikleri görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların evreleri incelendiğinde; %7,4'ünün (n=4) TX/0, %27,8'inin (n=15) evre 1, %18,5'inin (n=10) evre 2, %27,8'inin (n=15) evre 3, %18,5'inin (n=10) evre 4'te oldukları görülmüştür.

Tablo 10 : Olgulara İlişkin Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Patoloji histolojik tip	Adenokarsinom	3 (5,1)
	Andiferansiye karsinom	1 (1,7)
	Hpv ilişkili adenokarsinom	5 (8,5)
	Kronik servisit	2 (3,4)
	Seröz karsinom	1 (1,7)
	Skuamöz hücreli karsinom	43 (72,9)
	Skuamöz intaepitelyal neoplazi	4 (6,8)
Tümör boyutu (cm)	<i>Ort±Ss</i>	3,96±3,04
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (0-17)
LVİ		16 (27,1)
Pelvik lenf nodu		21 (35,6)
Paraaortik Lenf Nodu		6 (10,2)
Pelvik Ln Reaktif		17 (28,8)
Pelvik Ln Metastaz		5 (8,5)
Paraaortik Lnd		6 (10,2)
Paraaortik Reaktif		6 (10,2)
Paraaortik Metastaz		2 (3,4)
Sentinal lenf nodu		2 (3,4)

Araştırmaya katılan olguların patoloji histolojik tipler incelendiğinde; %5,1'inin (n=3) Adenokarsinom, %1,7'si (n=1) andiferansiye karsinom, %8,5'i (n=5) Hpv ilişkili Adenokarsinom, %3,4'ü (n=2) kronik servisit, %1,7'si (n=1) seröz karsinom, %72,9'u (n=43) skuamöz hücreli karsinom, %6,8'i (n=4) skuamöz intraepitelyal neoplazi olduğu görülmüştür.

Olguların tümör boyutları 0 ile 17 cm arasında değişmekte olup; ortalaması 3,96±3,04 cm'dir.

Araştırmaya katılan olguların %27,1'inde (n=16) LVİ var olduğu görülmüştür.

Lenf nodu disseksiyonu yapılan olguların %35,6'sında (n=21) Pelvik lenf nodu, %10,2'sinde (n=6) paraaortik lenf nodu, %28,8'inde (n=17) pelvik ln reaktif, %8,5'inde (n=5) pelvik ln metastaz, , %10,2'sinde (n=6) paraaortik reaktif, %3,4'ünde (n=2) paraaortik metastaz olduğu görülmüştür.

Tablo 11 : Ca15-3, Ca19-9 ve Ca125 ölçümleri ve preop-post op görüntülemenin dağılımı

Tanıda Ca 125	<i>Ort±Ss</i>	29,62±43,51
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	16 (0-230)
Tanıda Ca 153	<i>Ort±Ss</i>	26,44±37,69
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	21 (0-252)
Tanıda Ca 199	<i>Ort±Ss</i>	15,82±20,30
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11 (0-114)
Preop görüntülemede bulgu	Yok	19 (32,2)
	Var	40 (67,8)
Postop görüntülemede bulgu	Yok	58 (93,3)
	Var	1 (1,7)

Araştırmaya katılan olguların tanıda Ca 125 ölçümleri ortalama 29,62±43,51; Ca 153 ölçümleri ortalama 26,44±37,69; Ca 199 ölçümleri ortalama 15,82±20,30'dur.

Olguların %67,8'inde (n=40) preop görüntülemede bulgu saptanmışken; postop görüntülemede %1,7'sinde (n=1) bulgu saptanmıştır.

Tablo 12 : Son Duruma Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		Son durum		<i>p</i>
		Sağ (n=48)	Ex (n=11)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	55,77±13,51	56,64±8,25	^a0,718
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	57 (34-86)	58 (43-68)	
Ek hastalık	Yok	22 (78,6)	6 (21,4)	^b0,602
	Var	26 (83,9)	5 (16,1)	
Fraksiyon dozu (cGy)	<i>Ort±Ss</i>	188,42±27,74	180±0,00	^a0,667
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	180 (180-300)	180 (180-180)	
Frx sayısı	<i>Ort±Ss</i>	26,11±3,49	27,25±1,50	^a0,611
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	28 (13-28)	28 (25-28)	
Eksternal RT (Gy)	<i>Ort±Ss</i>	48,34±3,29	49,05±2,70	^a0,667
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	50,4 (39-50,4)	50,4 (45-50,4)	

^aMann Whitney-U Test^bPearson Chi-Square Test

Olguların son durumları yaşlarına, ek hastalıklarına, fraksiyon dozları, Frx sayıları ve eksternal RT ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 13 : Tedavi ve Nüks Durumuna Göre Son Durumların Karşılaştırılması

		Son durum		<i>p</i>
		Sağ (n=48)	Ex (n=11)	
Kemoradyoterapi	Yok	25 (92,6)	2 (7,4)	^b 0,042*
alma durumu	Var	23 (71,9)	9 (28,1)	
Adjuvan RT	Yok	36 (83,7)	7 (16,3)	^c 0,468
	Var	12 (75,0)	4 (25,0)	
Adjuvan KT	Yok	40 (85,1)	7 (14,9)	^c 0,209
	Var	8 (66,7)	4 (33,3)	
Adjuvan Brakiterapi	Yok	36 (83,7)	7 (16,3)	^c 0,468
	Var	12 (75,0)	4 (25,0)	
Nüks durumu	Yok	45 (80,4)	11 (19,6)	^c 1,000
	Var	3 (100)	0 (0)	
Hastalıksız takip	<i>Ort±Ss</i>	15,21±19,04	8,82±7,49	^a 0,638
süresi (ay)	<i>Medyan</i>	9 (0-	10	
	<i>(Min-Mak)</i>	96)	(0-20)	

^aMann Whitney U Test^bPearson Chi-Square Test^cFisher's Exact Test **p*<0,05

KRT tedavisi gören olgularda ölüm oranı tedavi görmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla *p*=0,042; *p*=0,042; *p*=0,042; *p*=0,042; *p*<0,05).

Adjuvan radyoterapi, adjuvan kemoterapi ve adjuvan brakiterapi tedavisi alma durumu ile son durum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*p*>0,05).

Nükse göre son durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05). Sağ ve ex olguların hastalıksız sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (*p*>0,05).

Tablo 14 : Tedavi ve Nüks Durumuna Göre Son Durumların Karşılaştırılması

		Son durum		p
		Sağ (n=48)	Ex (n=11)	
Patoloji histolojik tip	Adenokarsinom – HPV ilişkili adenokarsinom	6 (75,0)	2 (25,0)	^d 0,848
	Andiferansiye – Seröz - Skuamöz hücreli karsinom	37 (82,2)	8 (17,8)	
	Diğer	5 (83,3)	1 (16,7)	
	TX/0	4 (100)	0 (0)	^d 0,084
Evre (n=54)	Evre 1	14 (93,3)	1 (6,7)	
	Evre 2	10 (100)	0 (0)	
	Evre 3	11 (73,3)	4 (26,7)	
	Evre 4	6 (60,0)	4 (40,0)	
Kolposkopi	Yok	34 (77,3)	10 (22,7)	^c 0,710
	Var	14 (93,3)	1 (6,7)	
Servikal BX	Yok	12 (85,7)	2 (14,3)	^c 1,000
	Var	36 (80,0)	9 (20,0)	
Konizasyon	Yok	36 (76,6)	11 (23,4)	^c 0,098
	Var	12 (100)	0 (0)	
Konizasyon patoloji	Yok	38 (77,6)	11 (22,4)	^c 0,183
	Var	10 (100)	0 (0)	
Konizasyon cerrahi sınır	Negatif	37 (77,1)	11 (22,9)	^c 0,104
	Pozitif	11 (100)	0 (0)	
Cerrahi	Yok	27 (87,1)	4 (12,9)	^b 0,234
	Var	21 (75,0)	7 (25,0)	
Operasyon yapılma durumu	Yok	21 (84,0)	4 (16,0)	^c 0,745
	Var	27 (79,4)	7 (20,6)	
Sitoloji testi sonucu	Yapılmadı	31 (79,5)	8 (20,5)	^c 0,752
	Negatif	3 (75,0)	1 (25,0)	
	Pozitif	14 (87,5)	2 (12,5)	
HPV testi sonucu	Yapılmadı	32 (78,0)	9 (22,0)	^d 0,147
	Negatif	1 (50,0)	1 (50,0)	
	Pozitif	15 (93,8)	1 (6,2)	

^bPearson Chi-Square Test^cFisher's Exact Test^dFisher Freeman Halton Test

Son durumları olguların patoloji histolojik tipleri, evreleri, kolposkopi olma durumlarına, servikal BX, konizasyon, konizasyonpatoloji olma durumuna, konizasyon cerrahi sınır pozitifliğine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Son durumları olguların cerrahi, operasyon geçirme durumlarına, sitoloji testi sonuçlarına, HPV testi sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 15: Klinik Özelliklere Göre Son Durumların Karşılaştırılması

		Son durum		p
		Sağ (n=48)	Ex (n=11)	
Tümör boyutu (cm)	<i>Ort±Ss</i>	3,82±3,21	4,59±2,17	^a 0,215
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3,25 (0-17)	5 (0-7,5)	
LVİ	Yok	37 (86)	6 (14)	^a 0,149
	Var	11 (68,8)	5 (31,3)	
Pelvik lenf nodu	Yok	31 (81,6)	7 (18,4)	^c 1,000
	Var	17 (81)	4 (19)	
Paraaortik Lenf Nodu	Yok	43 (81,1)	10 (18,9)	^c 1,000
	Var	5 (83,3)	1 (16,7)	
Pelvik Ln Reaktif	Yok	33 (78,6)	9 (21,4)	^c 0,484
	Var	15 (88,2)	2 (11,8)	
Pelvik Ln Metastaz	Yok	45 (83,3)	9 (16,7)	^c 0,230
	Var	3 (60)	2 (40)	
Paraaortik Lnd	Yok	43 (81,1)	10 (18,9)	^c 1,000
	Var	5 (83,3)	1 (16,7)	
Paraaortik Reaktif	Yok	43 (81,1)	10 (18,9)	^c 1,000
	Var	5 (83,3)	1 (16,7)	
Paraaortik Metastaz	Yok	47 (82,5)	10 (17,5)	^c 0,341
	Var	1 (50)	1 (50)	
Sentinal lenf nodu	Yok	46 (80,7)	11 (19,3)	^c 1,000
	Var	2 (100)	0 (0)	

^aMann Whitney U Test

^cFisher's Exact Test

Olguların son durumları tümör boyutları, LVI, Pelvik lenf nodu, paraaortik lenf nodu, pelvil ln reaktif, pelvil ln metastaz, paraaortik lnd, paraaortik reaktif, paraaortik metastaz ve sentinal lenf nodu varlıkları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 16 : Klinik Özelliklere Göre Son Durumların Karşılaştırılması

		Son durum		^a p
		Sağ (n=48)	Ex (n=11)	
Tanıda Ca 125	<i>Ort±Ss</i>	30,87±45,47	22,86±32,78	0,234
	<i>Medyan</i>			
	(Min-Maks)	17,5 (0-230)	13 (0-96)	
Tanıda Ca 153	<i>Ort±Ss</i>	28,21±40,6	16,86±11,2	0,415
	<i>Medyan</i>			
	(Min-Maks)	21,5 (0-252)	18 (0-34)	
Tanıda Ca 19.9	<i>Ort±Ss</i>	13,46±19,66	28,29±20,47	0,041*
	<i>Medyan</i>			
	(Min-Maks)	9 (0-114)	26 (0-54)	

^aMann Whitney U Test

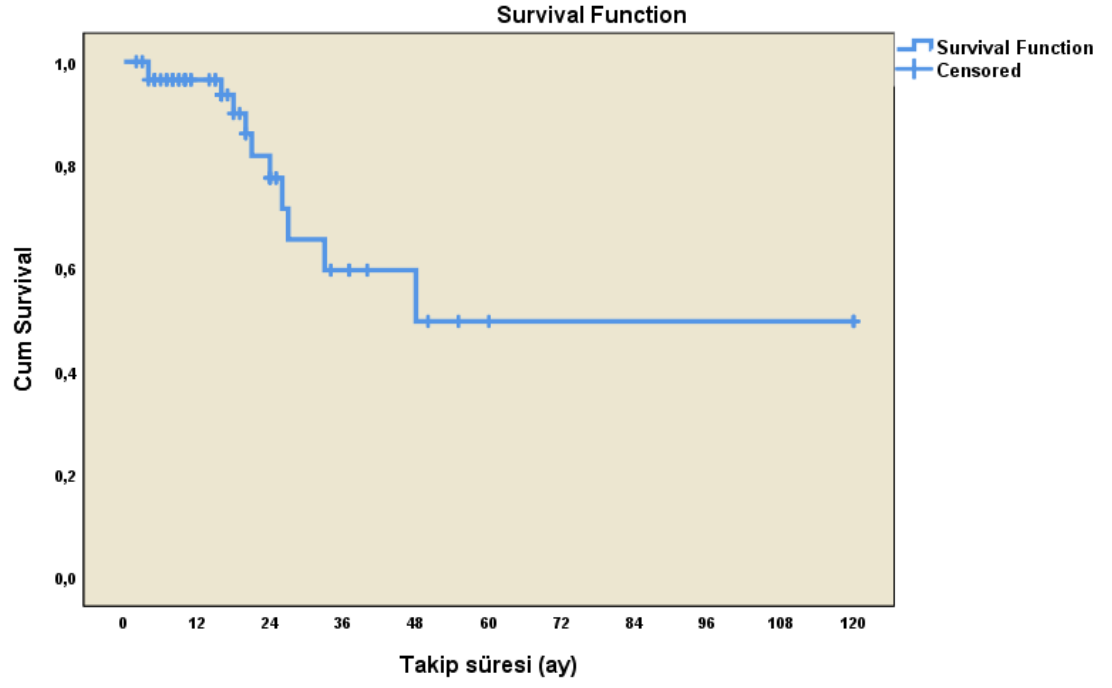
* $p<0,05$

Son durumu ex olan olguların tanıdaki ca 19.9 ölçümleri, sağ olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviye yüksek saptanmıştır ($p=0,041$; $p<0,05$).

Son durumlarına göre olguların tanıdaki ca 125 ile ca 153 ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

5.1 GENEL SAĞKALIM ANALİZİ

Toplam 59 olgudan; 48 olgu yaşarken (%81,4); 11 ölüm olduğu gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi 73,44±11,23 aydır. En son ölüm 48. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %49,6; standart hatası %12,9'dur.



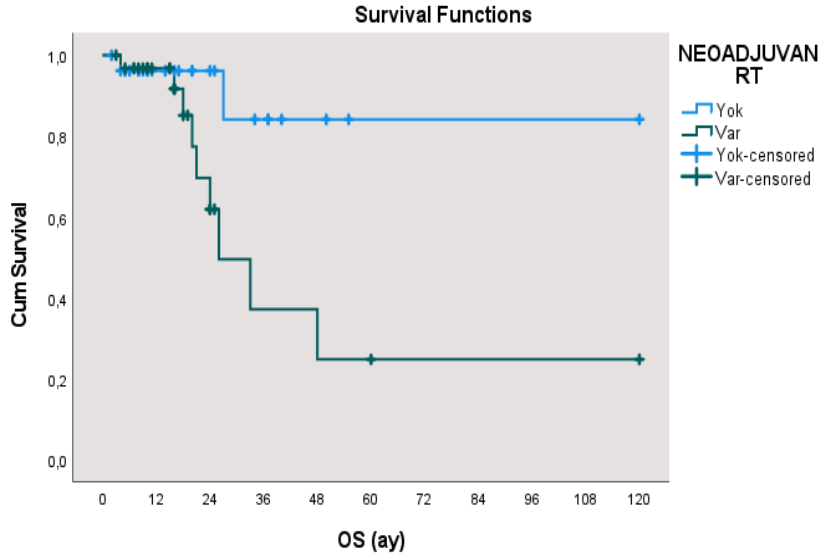
Şekil 6: Tüm olgularda genel sağkalım grafiği

Tablo 17 : Değişkenlere Göre Sağkalım Analizi

	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval		p
						Lower-Upper		
Neoadjuvan RT (-)	27	2	25	92,6%	104,361±11,172	82,463-126,258		0,021*
Neoadjuvan RT (+)	32	9	23	71,9%	50,122±13,274	24,105-76,139		
Neoadjuvan KT (-)	27	2	25	92,6%	105,603±10,180	85,650-125,556		0,006**
Neoadjuvan KT (+)	32	9	23	71,9%	41,254±12,146	17,448±65,059		
Neoadjuvan Brakiterapi (-)	27	2	25	92,6%	104,361±11,172	82,463-126,258		0,021*
Neoadjuvan Brakiterapi (+)	32	9	23	71,9%	50,122±13,274	24,105-76,139		
Serviks BX (-)	14	2	12	85,7%	51,224±5,639	40,172-62,277		0,329
Serviks BX (+)	45	9	36	80,0%	64,315±12,785	39,256±89,374		
Cerrahi (-)	31	4	27	87,1%	48,821±20,412	8,814-88,827		0,578
Cerrahi (+)	28	7	21	75,0%	79,033±12,886	53,777-104,288		
Evre (TX/0)	4	0	4	100%	-			0044*
Evre 1	15	1	14	93,3%	0,875±0,117			
Evre 2	10	0	10	100%	-			
Evre 3	15	4	11	73,3%	0,373±0,278			
Evre 4	10	4	6	83,3%	0,200±0,179			
Patoloji histolojik tip								
Adenokarsinom – HPV ilişkili adenokarsinom	8	2	6	75,0%	8,500±0,919	6,700-10,300		0,002**
Andiferansiye – Seröz - Skuamöz hücreli karsinom	45	8	37	82,2%	73,950±12,461	49,527-98,374		
Diğer	6	1	5	83,3%	34,500±2,165	30,256-38,744		
LVİ (-)	43	6	37	86,0%	83,606±12,104	59,888-107,330		0,056
LVİ (+)	16	5	11	68,8%	34,250±6,232	22,035-46,465		
Pelvik Ln Metastaz (-)	54	9	45	83,3%	76,377±11,609	53,624-99,130		0,036*
Pelvik Ln Metastaz (+)	5	2	3	60,0%	18,400±3,413	11,711-25,089		
Paraaortik Metastaz (-)	57	10	47	82,5%	74,601±11,362	52,332-96,871		0,004**
Paraaortik Metastaz (+)	2	1	1	50,0%	10,500±4,596	1,491-19,509		

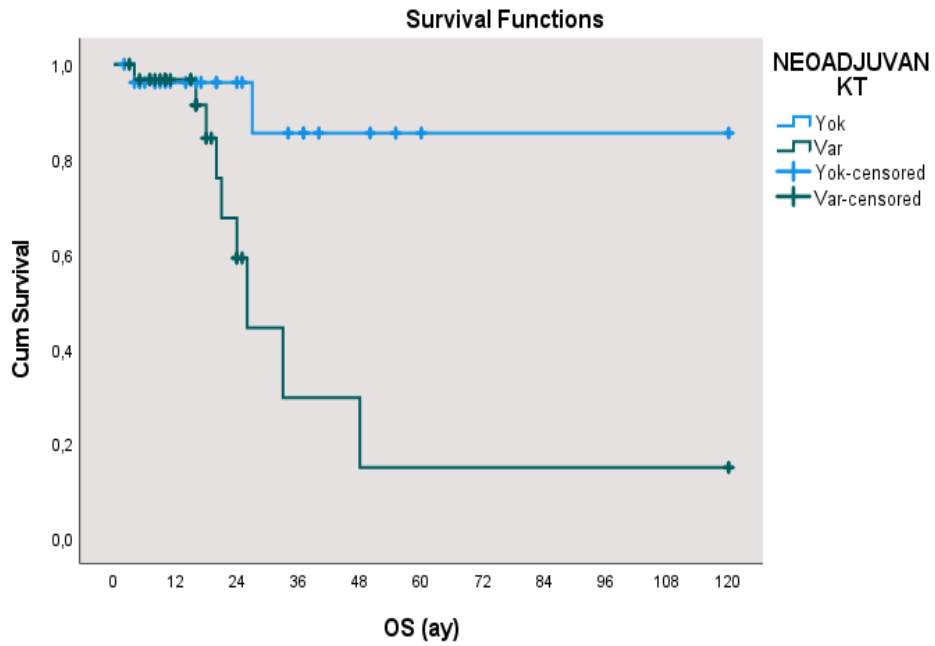
*Kaplan-Meier Analizi** $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Neoadjuvan RT varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$; $p<0,05$). Neoadjuvan RT görülmeyen olgularda sağ kalım oranı daha fazladır.



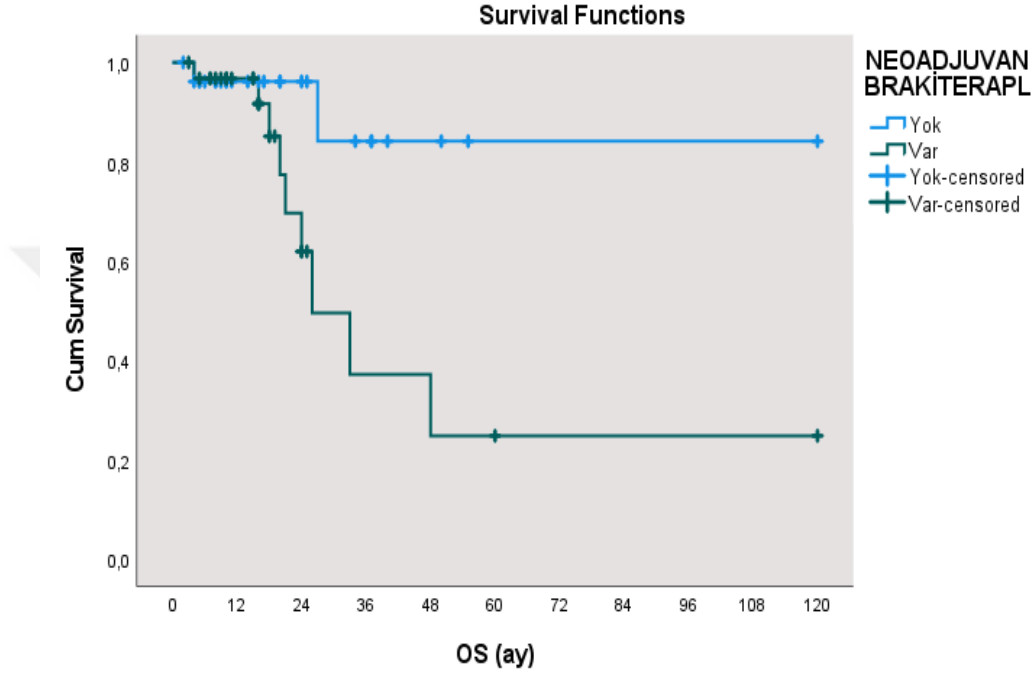
Şekil 7: Neoadjuvan RT varlığına göre sağkalım grafiği

Neodjuvan KT varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). Neodjuvan KT görülmeyen olgularda sağ kalım oranı daha fazladır.



Şekil 8: Neoadjuvan KT varlığına göre sağkalım grafiği

Neoadjuvan Brakiterapi varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$; $p<0,05$). Neoadjuvan Brakiterapi görülmeyen olgularda sağ kalım oranı daha fazladır.

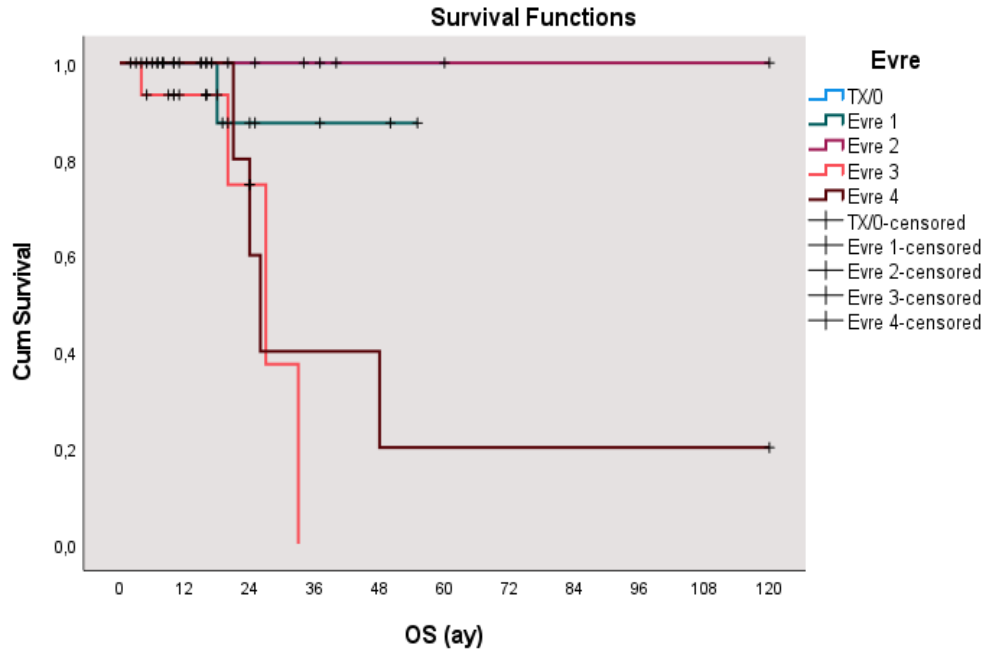


Şekil 9 : Neoadjuvan Brakiterapl varlığına göre sağkalım grafiği

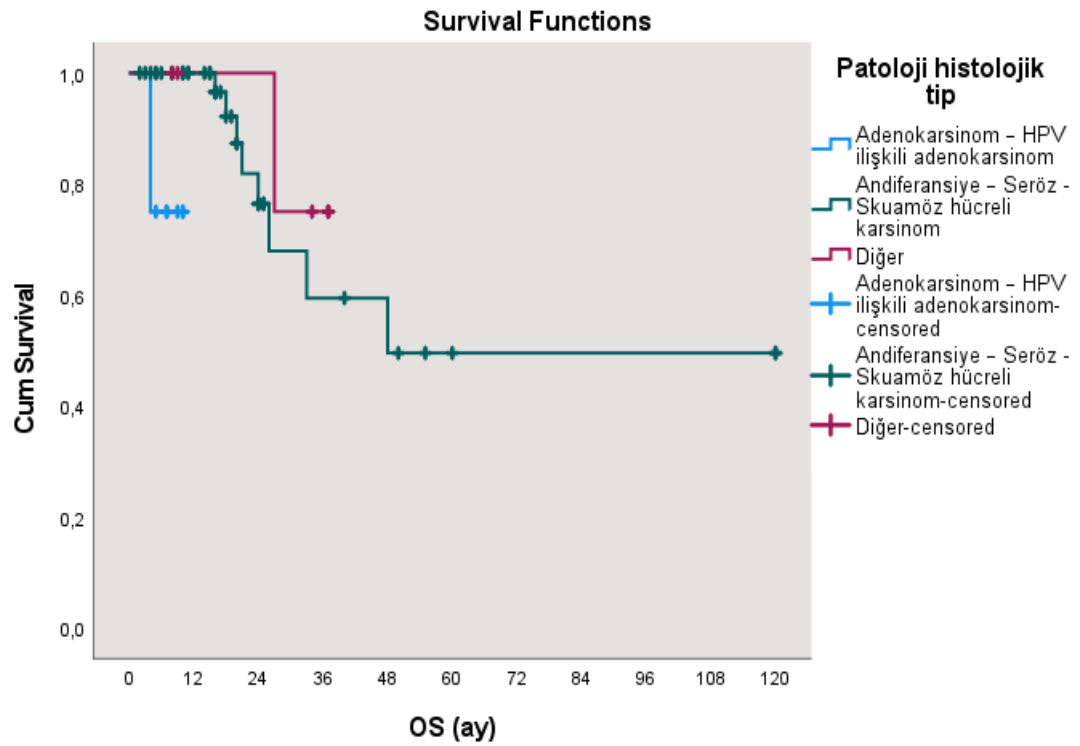
Serviks BX varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,329$; $p>0,05$).

Cerrahi işlem varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,578$; $p>0,05$).

Evrelere göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,044$; $p<0,05$). Evre TX/0 ile evre 2'deki olgularda sağ kalım oranı evre 1, evre 3 ve evre 4'tekilerden daha fazladır.

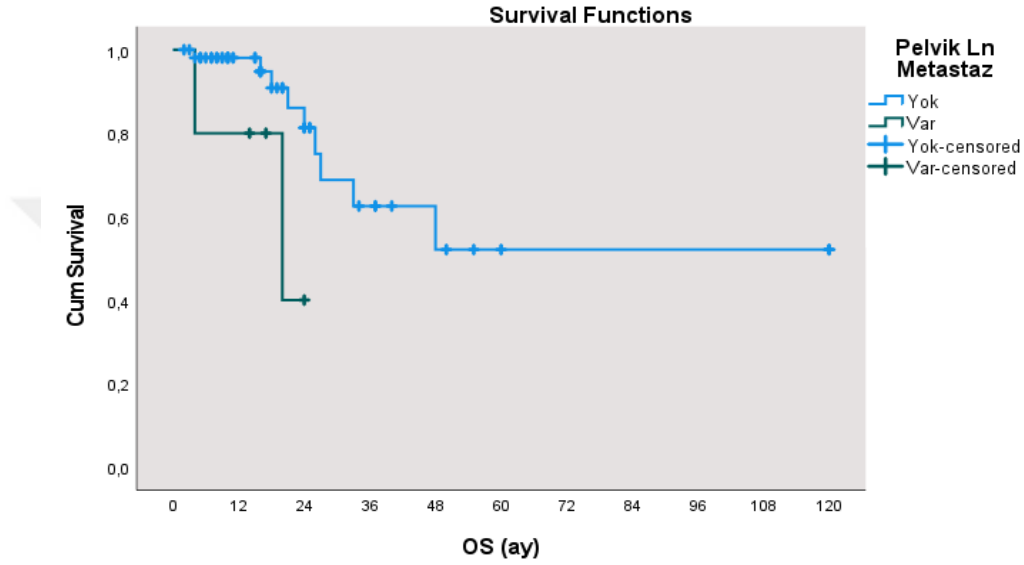


Şekil 10: Evrelere göre sağkalım grafiği



Şekil 11: Patoloji histolojik tiplere göre sağkalım grafiği

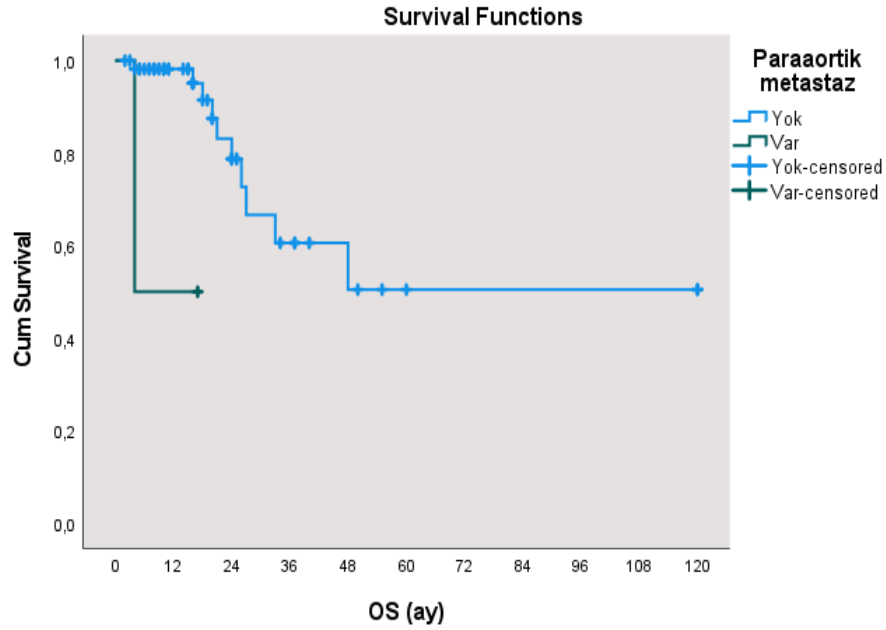
Patoloji histolojik tiplere göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Adenokarsinom – HPV ilişkili adenokarsinom görülen olguların sağ kalım oranı daha azdır.



Şekil 12: Pelvik Ln metastaza göre sağkalım grafiği

LVİ varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,329$; $p>0,05$).

Pelvik Ln Metastaz varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$). Pelvik Ln Metastaz görülmeyen olgularda sağ kalım oranı daha fazladır.



Şekil 13: Paraaortik Ln metastaza göre sağkalım grafiği

Paraaortik Metastaz varlığına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$). Paraaortik Metastaz görülmeyen olgularda sağ kalım oranı daha fazladır.

Tablo 18 : Cox Regresyonda Genel Sağkalım Analizleri

	B	p	ODDS	95% Confidence Interval Lower-Upper
Neoadjuvan RT (+)	-0,610	0,842	0,543	0,001-221,084
Neoadjuvan KT (+)	2,668	0,012*	14,418	1,791-116,079
LVİ (+)	0,636	0,334	1,889	0,520-6,856
Pelvik Ln Metastaz (+)	0,676	0,555	1,967	0,208-18,589
Paraaortik Metastaz (+)	4,818	0,002**	123,659	5,503-2778,944

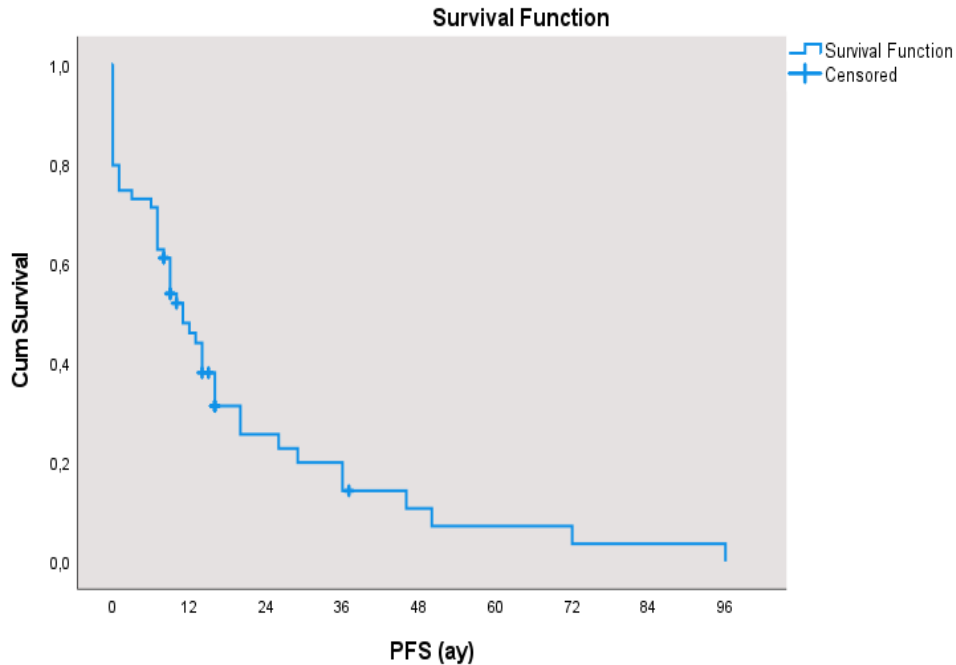
Neoadjuvan RT, Neoadjuvan KT, LVİ, Pelvik Ln metastaz, paraaortik metastazın etkileri multivarite Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, modelin anlamlı olduğu saptanmamıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Modelde Neoadjuvan KT pozitif olma durumu ODDS riskini 14,418 (%95 CI: 1,791 – 116,079) kat arttırmaktadır ($p=0,012$; $p<0,05$). Paraaortik Metastaz pozitif olma durumu ODDS riskini 123,659 (%95 CI: 5,503 – 2778,944) kat arttırmaktadır ($p=0,002$; $p<0,01$).

Neoadjuvan RT, LVİ, Pelvik Ln metastazın sağkalıma etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

5.2 PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ANALİZİ

Toplam 59 olgudan; 48 olguda progresyon görülmezken (%81,4); 11 progresyon olduğu gözlenmiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi $18,735 \pm 3,461$ aydır. En son ölüm 59. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %0; standart hatası %0'dır.



Şekil 14: Tüm olgularda progresyonsuz sağkalım grafiği

5.3 HASTALIKSIZ SAĞKALIM ANALİZLERİ

Tablo 19 : Değişkenlere Göre Hastaliksız Sağkalım Analizi

	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval Lower-Upper	p
Neoadjuvan RT (-)	27	21	6	22,2%	22,063±6,639	12,970-31,15	0,183
Neoadjuvan RT (+)	32	27	5	15,6%	16,059±5,375	5,52-26,594	
Neoadjuvan KT (-)	27	21	6	22,2%	23,125±4,562	14,185-32,06	0,071
Neoadjuvan KT (+)	32	27	5	15,6%	15,836±6,169	3,746-27,927	
Neoadjuvan Brakiterap (-)	27	21	6	22,2%	22,063±6,639	12,970-31,15	0,183
Neoadjuvan Brakiterap (+)	32	27	5	15,6%	16,059±5,375	5,52-26,594	
Serviks BX (-)	14	11	3	21,4%	20,613±3,158	14,423-26,80	0,171
Serviks BX (+)	45	37	8	17,8%	18,682±4,487	9,887-27,477	
Cerrahi (-)	31	24	7	22,6%	23,025±7,509	8,307-37,743	0,041*
Cerrahi (+)	28	24	4	14,3%	22,465±3,874	14,872-30,05	
Evre (TX/0)	4	3	1	25,0%	32,667±3,333	26,133-39,20	0,357
Evre 1	15	14	1	6,7%	16,200±4,586	7,211-25,189	
Evre 2	10	9	1	10,0%	21,950±11,719	0,000-44,919	
Evre 3	15	13	2	13,3%	8,267±1,545	5,239-11,294	
Evre 4	10	7	3	30,0%	23,620±11,082	1,899-45,341	
Patoloji histolojik tip							
Adenokarsinom – HPV ilişkili adenokarsinom	8	7	1	12,5%	3,125±1,556	0,075-6,175	0,004**
Andiferansiye – Seröz - Skuamöz hücreli karsinom	45	38	7	15,6%	19,277±3,917	11,600-26,95	
Diğer	6	3	3	50,0%	27,667±5,423	17,037-38,29	
LVİ (-)	43	34	9	20,9%	21,571±4,567	12,619-30,52	0,333
LVİ (+)	16	14	2	12,5%	11,413±2,454	6,603-16,222	
Pelvik Ln Metastaz (-)	54	44	10	18,5%	19,249±3,677	12,042-26,54	0,683
Pelvik Ln Metastaz (+)	5	4	1	20,0%	9,800±2,661	4,584-15,016	
Paraaortik Metastaz (-)	57	46	11	19,3%	19,265±3,577	12,254-26,27	0,205
Paraaortik Metastaz (+)	2	2	0	0%	5,500±5,500	0,000-16,280	

Kaplan-Meier Analizi *p<0,05

**p<0,01

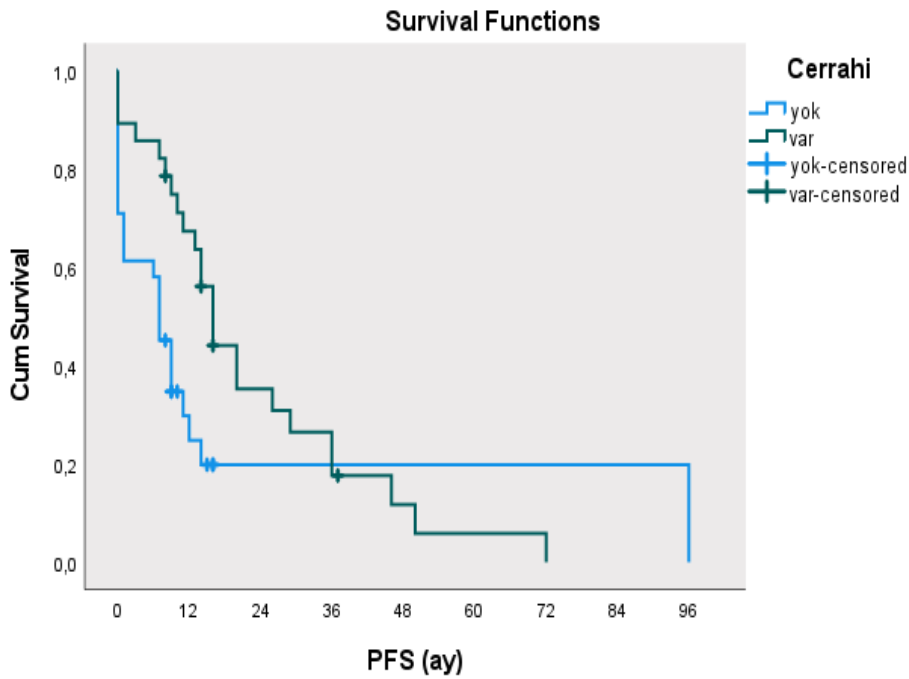
Neodjuvan RT varlığına göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,183$; $p>0,05$).

Neodjuvan KT varlığına göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,071$; $p>0,05$).

Neodjuvan Brakiterapi varlığına göre s hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,183$; $p>0,05$).

Serviks BX varlığına göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,171$; $p>0,05$).

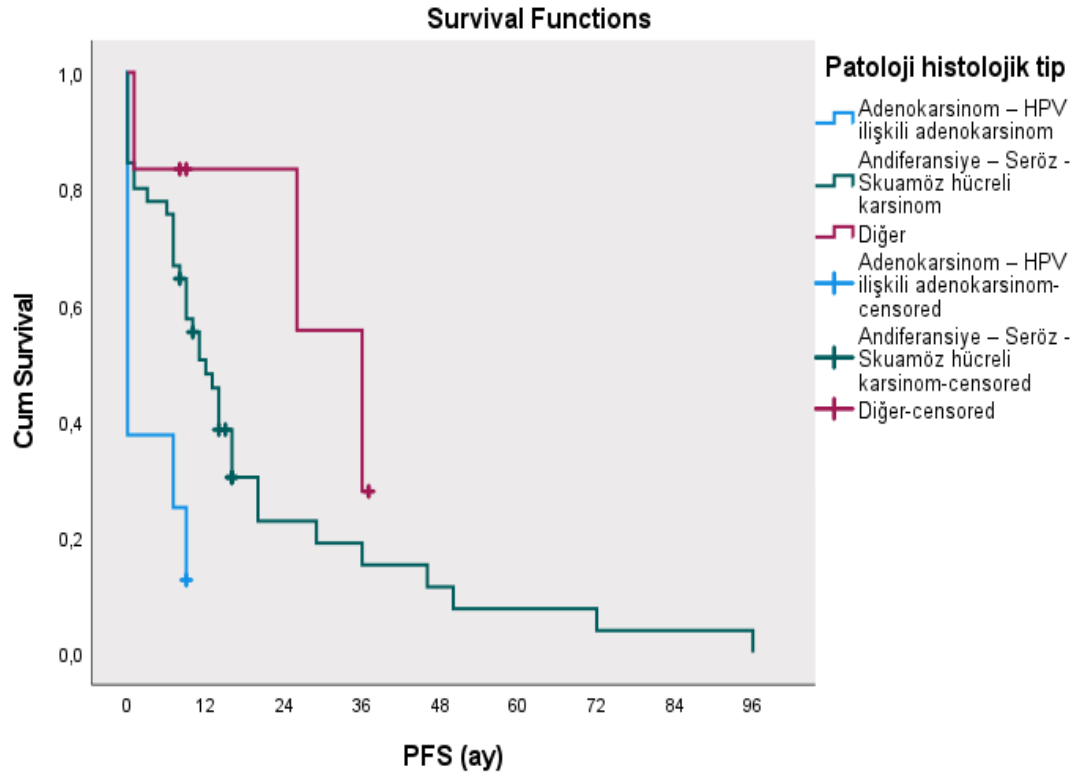
Cerrahi işlem varlığına göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,041$; $p<0,05$). Cerrahi görülmeyenlerde hastalıksız sağkalım oranı daha fazladır.



Şekil 15 : Cerrahiye göre hastalıksız sağkalım grafiği

Evrelere göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,357$; $p>0,05$).

Patoloji histolojik tiplere göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$). Diğer Patoloji histolojik tiplere sahip olguların sağ kalım oranı daha fazladır.



Şekil 16: Patoloji histolojik tiplere göre hastalıksız sağkalım grafiği

LVİ varlığına göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,333$; $p>0,05$).

Pelvik Ln Metastaz varlığına göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,683$; $p>0,05$).

Paraaortik Metastaz varlığına göre hastalıksız sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,205$; $p>0,05$).



6.TARTIŞMA

Serviks kanseri dünya genelinde tedavi edilebilir kanser türleri içinde dördüncü sıklıkta görülürken, gelişmiş ülkelerde kullanılan etkili tarama yöntemleri ve aşılama programları sayesinde önlenebilmekte ve erken teşhis edilebilmektedir. Ancak, gelişmekte olan ülkelerde hala kansere bağlı ölümler önemli bir sorun olup ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (1). Serviks kanserinde prognostik faktörler arasında; evre, histolojik tip, histolojik derece, tümör boyutu, derin stromal invazyon, lenfovasküler invazyon (LVSI), parametrium tutulumu ve lenf nodu metastazı (LNM) yer alır. Ancak, hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür(183).

Bu araştırma, kliniğimizde serviks kanseri tanısı konulan ve FIGO 2018 serviks kanseri evreleme sistemine göre evrelenen hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Hastalar, erken evre serviks kanseri olarak sınıflandırıldıktan sonra, evre, yaş ve fertilitate istekleri dikkate alınarak uygun şekilde ameliyat edildi, sonrasında nihai patoloji sonuçları değerlendirildi. Lokal ileri ya da metastatik hastalığı olan grup kemoradyoterapiye yönlendirildi.

Quinn ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, evrenin en önemli prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, lenf nodu pozitifliği ve lenfovasküler invazyonun (LVSI) prognozu olumsuz etkilediği belirtilmiştir(184). Gai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ,parametrial infiltrasyonu olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı, parametrial invazyonu olanlara göre daha yüksektir. Lenfovasküler damar invazyonu

olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı, lenfovasküler invazyon olanlara göre daha yüksektir. Lenf nodu metastazı olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı, lenf nodu metastazı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.(92).

Çalışmamızda pelvik lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %83 iken, pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalarda bu oran %60 olarak belirlenmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,036$; $p<0,05$). Bu sonuçlar, literatürde bulunan verilerle uyumlu görünmektedir. Pelvik lenf nodu tutulumu surviyi olumsuz yönde etkilemektedir.

Benito ve ekibinin gerçekleştirdiği çalışmada, paraaortik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda genel sağ kalımın 77 ay olduğu, lenf nodu metastazı olan grupta ise bu sürenin 21 ay olduğu bildirilmiştir (186). Govy ve ekibinin lokal ileri evre serviks kanseri hastalarında yaptığı bir çalışmada, paraaortik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım %74 olarak belirlenirken, 5 mm'den küçük lenf nodu metastazı olan hastalarda %69 ve 5 mm'den büyük lenf nodu metastazı olan hastalarda ise %17 olarak bulunmuştur(187).Bu çalışmada paraaortik metastaz görülen ve metastaz görülmeyenlerin sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$). Paraaortik Metastaz görülmeyen olgularda sağ kalım oranı daha fazladır.

Klein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aynı evre ve tümör büyüklüğüne sahip olan servikal adenokanserlerde, prognozun skuamöz hücreli karsinoma (SCC) göre daha kötü olduğu belirtilmiştir. Bu kötü prognoz, tümörün grade'ine bağlı olarak gösterilmiştir(86).

Chen ve ekibinin 3678 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, evre Ia-IV serviks kanserli hastalarda servikal adenokanserlerin 5 yıllık sağkalım oranı %67, skuamöz hücreli kanserlerin ise %81 olarak anlamlı olan bu fark bulunmuştur (188). Ayrıca adenokanser histolojik tipinin kemoterapi ve radyoterapiye yanıtının da daha az olduğu bilinmektedir.

Bizim çalışmamızda adenokanser histolojik tipi ile skuamöz hücreli kanser arasında survi açısından farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Adenokarsinom – HPV ilişkili adenokarsinom görülen olguların sağ kalım oranı daha azdır.

Rotman ve ekibinin yaptığı bir faz 3 randomize kontrollü çalışmada, erken evre serviks kanseri olan hastalarda adjuvan radyoterapinin düşük nüks riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (144). Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu çalışmasında, evre IIB-IVA serviks kanseri veya 5 cm'den büyük bir tümörü olan veya histolojik olarak doğrulanmış lenf nodu tutulumu olan 403 hastada, sadece radyoterapi ve radyoterapiye ek olarak kemoterapi verilen hastalar karşılaştırıldı. Kemoradyasyon alan grupta, 5 yıllık genel sağ kalımda anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir (145). Her ne kadar bu evre olgularda hastalığın lokal kontrolü açısından cerrahi ile KRT arasında fark olmazken uzak metastasların kontrolünde KRT daha atkindir. Ek olarak bu evrelerde cerrahi yapılan olgularda cerrahiye bağlı morbidite ve mortalite de istatistiği etkilemektedir. KRT in de toksisitesi olmasına rağmen cerrahi sonrası KRT daha toksik görünmekte ve mortaliteyi etkilemektedir. Anne ve ekibinin yaptığı, cerrahi tedaviyi ve kemoradyoterapiyi karşılaştıran başka bir çalışmada, sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, sadece kemoradyoterapi uygulanan grupta akut gastrointestinal sistem ve hematolojik toksisitenin arttığı belirtilmiştir(189). Dolayısıyla lokal ileri ya da metastatik hastalıkta tek başına KRT nin etkinliği iyi olmasına ek olarak toksisitesi de cerrahiye kıyasla daha azdır bu da mortalite ve dolayısıyla sürviyi etkilemektedir.

Bansal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanı üzerinden gerçekleştirilen bir retrospektif analizde, erken evre servikal kanserlerde (evre 1B ve 2A) tümör boyutunun ≤ 4 cm olduğu olgularda, etnisite, adjuvan radyoterapi ve yaş faktörlerinden bağımsız olarak radikal histerektominin primer radyoterapiye üstün olduğu rapor edilmiştir (%86'e karşı %71, $p<0.001$). (190)

Fakat erken evre bulky olmayan hastalıkta ve özellikle de adjuvan RT gerektirmeyen olgularda tek başına cerrahi tedavi yeterli olabilir ve morbidite ile mortalite de daha az olabilir.

Kenter ve arkadaşlarının yaptığı bir faz III çalışmasının ön sonuçlarında, evre IB2 ila IIB rahim ağzı kanseri olan 620 hastada yapılan bir araştırmada, neoadjuvan

kemoterapi ve ardından ameliyat uygulanan grupta beş yıllık ilerlemede kötüleşme gözlemlendi. Bu grupta sağ kalım oranları, kemoradyoterapi alan hastalarla karşılaştırıldığında (%57'ye karşı %66) ve eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalarla karşılaştırıldığında (%72'ye karşı %76) benzerdi. Kısa vadeli derece ≥ 3 toksisiteler neoadjuvan tedavi ve ardından cerrahi müdahaleyle daha yüksekken (%41'e karşı %23), uzun vadeli toksisiteler kemoradyasyonla karşılaştırıldığında daha az sıklıkta görüldü (191).

Bizim çalışmamızda neoadjuvan radyoterapi tedavi alan ve almayan hastaların sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$; $p<0,05$). Neoadjuvan radyoterapi almayan olgularda sağ kalım oranı daha fazladır. Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan ve almayan hastaların sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). Neoadjuvan KT görülmeyen olgularda sağ kalım oranı daha fazladır. Neoadjuvan brakiterapi alan ve almayan hastaların sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$; $p<0,05$). Neoadjuvan Brakiterapi görülmeyen olgularda sağ kalım oranı daha fazladır. Bu sonuç şundan kaynaklanabilir. Bu çalışma tüm grupları analiz ettiğinden neoadjuvan terapi aslında primer KRT tedavisi olarak alındığından ötürü bu grup aslında metastatik ya da lokal ileri hastalığı olan olgulardan oluşmaktadır. Dolayısıyla bu sonucun olması da doğaldır. Çünkü diğer grup erken evre hastalığa sahip olan ve tek başına cerrahi yapılan gruptur.

Zongkoi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Evre IA-IIA'da evrelenen servikal adenokarsinomlu toplam 572 hasta retrospektif olarak incelendi. Ameliyat öncesi serum karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni CA-125 ve CA19-9 düzeyleri ölçüldü. Hayatta kalma ve nüks modelleri, tümör belirteci ile ilişkili sınıflandırmaya göre analiz edildi. Ameliyat öncesi tümör belirteçleri yüksek olan hastaların genel sağkalımı ve nüksüz sağkalımları kötü olduğu bildirilmiştir(192)

.Borras ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serviks kanserinde klinik evreye bağlı olarak CEA ve CA 19.9 düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Adenokarsinomlu hastalarda, CA 125 ve CA 19.9 ortalama seviyeleri, skuamöz hücreli karsinomlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Evre III

adenokarsinomlarda CA 19.9'un tespit oranı, evre III skuamöz hücreli karsinomdan daha yüksek (%50'ye karşı %21) olduğu izlenmiş (193).Bizim çalışmamızda ex olan olguların tanındaki ca 19,9 ölçümleri, sağ olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviye yüksek saptanmıştır($p=0,041$; $p<0,05$).Çalışmamızdaki hastaların %45 ini Evre 3 ve 4 hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki olguların tanındaki ca 125 ile ca 153 ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Serviksin kolumnar epitelini intestinal tip hücrelere benzerliği olduğu bilinmektedir. Bu nedenle metastatik adenokanser ya da serviksin kolumnar epitelinin tutulduğu invazif olgularda serum CA 19.9 oranı yükselmesi beklenir ve dolayısıyla bu da tümör yükü fazla olan olguları göstermektedir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Serviks kanserinde en önemli prognostik faktörler, hastalığın evresi ve lenf nodu tutulumudur. Bu faktörler hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımında ve tedavi modalitesinin belirlenmesinde temel rol oynamaktadır. Erken evre serviks kanserinde prognoz açısından evre ile birlikte majör ve minör risk faktörlerinin varlığı önemlidir. Adjuvan tedavi ihtiyacı ve kombine adjuvan tedavi verme kararı da yine bu faktörlerin varlığına bağlıdır. Lokal ileri evre serviks kanserinde yeni evreleme sistemi prognostik açıdan çok önemli olan lenf nodu tutulumunun saptanmasını mümkün kılmak için görüntüleme yöntemleri verilerini de evrelemeye dahil etmiştir. Bu sayede radikal cerrahi morbiditesinden kaçınılması ve definitif kemoradyoterapi tedavisinin optimum zamanda başlanması mümkün hale gelmiştir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışma retrospektif bir analizdir. İkinci olarak takip süreleri yeterli değildir. Olgu sayıları görece az olsa da literatürdeki birçok çalışma ile benzerdir.

Çalışmamızda survi üzerine etkili faktörler incelendiğinde hastanın evresinin, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunun olması, tümör histolojisi ve Ca 19,9 yüksekliğinin surviyi olumsuz etkilediği görülmüştür.

ÖZET

Serviks kanseri dünyada en sık, Türkiye’de ise üçüncü en sık görülen jinekolojik malignitedir. Serviks kanserinde prognostik faktörler arasında; evre, histolojik tip, histolojik derece, tümör boyutu, derin stromal invazyon, lenfovasküler invazyon (LVSI), parametrium tutulumu ve lenf nodu metastazı (LNM) yer alır. Ancak, hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür.

Çalışmamızda Haziran 2018 Mayıs 2023 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde serviks kanseri tanısı alan 59 hastanın klinik dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastaların dosyalarından uygulanan cerrahi prosedüredair veriler, klinikopatolojik bulgular, genel ve hastalıksız dönem sağ kalım bilgileri incelenmiş olup sağkalımı etkilediği bilinen evre, lenf nodu metastazı, tümör markerları, ,tümörün histolojik tipi gibi prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Ayrıca bu faktörlerin ve sağkalımın adjuvan ve neoadjuvan tedavi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmada 2018-2023 yılları arası kliniğimizde takibi ve tedavisi gerçekleştirilen serviks kanseri tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalarımızda evre, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu olması , ca19,9 yüksekliği, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ve brakiterapi alan ve almayan hastaların sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Tümör çapı, lenfovasküler invazyon, adjuvan kemoterapi adjuvan brakiterapi ve adjuvan radyoterapi tedavisi uygulanmasının sağkalım ve nüksle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Serviks Kanseri, Sağkalım, Prognostik Faktörler

MANAGEMENT AND OUTCOMES OF CERVICAL CANCERS FOLLOWED IN OUR CLINIC

SUMMARY

Cervical cancer is the most common gynecological malignancy worldwide and the third most common in Turkey. Prognostic factors in cervical cancer include stage, histological type, histological grade, tumor size, depth of stromal invasion, lymphovascular invasion (LVSI), parametrial involvement, and lymph node metastasis (LNM). However, the stage of the disease is the most important prognostic factor.

In our study, the clinical records of 59 patients diagnosed with cervical cancer at the Department of Obstetrics and Gynecology, Tekirdağ Namık Kemal University Hospital, between June 2018 and May 2023, were retrospectively reviewed. Data related to the surgical procedures performed, clinicopathological findings, overall survival, and disease-free survival information were examined from the files of patients who met the inclusion criteria. Prognostic factors known to affect survival, such as stage, lymph node metastasis, tumor markers, and histological type of the tumor, were evaluated. Additionally, the relationship between these factors and survival with adjuvant and neoadjuvant therapy was investigated.

In this study, patients diagnosed with cervical cancer who were followed up and treated in our clinic between 2018 and 2023 were included. A statistically significant relationship was found between survival and factors such as stage, pelvic and para-aortic lymph node involvement, elevated CA19-9 levels, and whether patients received neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, and brachytherapy. However, no significant relationship was found between survival and recurrence with factors such as tumor size, lymphovascular invasion, and the application of adjuvant chemotherapy, adjuvant brachytherapy, and adjuvant radiotherapy.

Keywords: Cervical Cancer, Survival, Prognostic Factors

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
3. Kreimer AR, Struyf F, Hildesheim A, David MP, Wheeler CM. Fewer than three doses of HPV vaccine - Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):e424-e5.
4. Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. *Cancer Causes Control*. 2013;24(9):1727-36.
5. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Oct 6;102(19):1478-88.
6. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3;102(5):315-24.
7. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005 May;6(5):271-8.
8. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet Lond Engl*. 2007 Jun 2;369(9576):1861-8.
9. Barnholtz-Sloan J, Patel N, Rollison D, Kortepeter K, MacKinnon J, Giuliano A. Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity. *Cancer Causes Control CCC*. 2009 Sep;20(7):1129-38.

10. Wang SS, Carreon JD, Gomez SL, Devesa SS. Cervical cancer incidence among 6 asian ethnic groups in the United States, 1996 through 2004. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4):949–56.
11. Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2855–64.
12. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007 Feb 15;120(4):885–91.
13. Dugué PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jan;13(1):29–42.
14. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300. doi:10.3322/caac.20073
15. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health* 2002. 2012;21(10):1031-1037.doi:10.1089/jwh.2011.3385
16. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.2012;5(5):Cd007583.
17. Xu C, Ma T, Sun H, Li X, Gao S. Markers of Prognosis for Early Stage Cervical Cancer Patients (Stage IB1, IB2) Undergoing Surgical Treatment. *Front Oncol*. 2021;11:659313.
18. Naga Ch P, Gurram L, Chopra S, Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(5):323-9.
19. Jost A, Vigier B, Prépain J, Perchellet JP. Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Horm Res*. 1973;29:1–41.
20. Langman J, Sadler TW. Langman’s medical embryology. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1995. 460 p.

21. Acién P. Embryological observations on the female genital tract. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1992 Apr;7(4):437–45.
22. Jones HW, Rock JA, editors. *Te Linde's operative gynecology*. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 1388 p.
23. Gülgün Engin ,İstanbul üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,Serviksin 3-Boyutlu Radyolojik Anatomisi,Türk Onkoloji Dergisi 2012;27.
24. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes*. 3d edition. Cham: Springer; 2015.
25. 21. Disaia JP, Creasman TW. *Clinical Gynecologic Oncology* 9th Edition. Elsevier. Philadelphia. 2017:1-20.
26. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol*. 1995 Jun;38(2):267–79.
27. Timmons BC, Mahendroo M. Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2007 Dec;14(8 Suppl):53–62.
28. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007 Jan;25(1):69–79.
29. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660. 30. 2017 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. Accessed July 30, 2023. <https://hsghdestek.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>. 31. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health Oxf Engl*. 2006;28(4):355-360. doi:10.1093/pubmed/fdl062
32. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999;318(7188):904-908. doi:10.1136/bmj.318.7188.904

33. Van Krieking G, Castellsagué X, Cibula D, Demarteau N. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine*. 2014;32(6):733-739. doi:10.1016/j.vaccine.2013.11.049
34. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
35. Yuan Y, Cai X, Shen F, Ma F. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. *Cancer Lett*. 2021;497:243-254. doi:10.1016/j.canlet.2020.10.034
36. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-265.
37. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660-664. doi:10.1097/OLQ.0000000000000193
38. Cervical cancer. Accessed July 30, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
39. Society IGC. Cervical Cancer Awareness. IGCS. Published January 2, 2023. Accessed July 30, 2023. <https://igcs.org/cervical-cancer-awareness/>
40. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(6):720-728. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
41. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, et al. Sexually Transmitted Diseases and Other Risk Factors for Cervical Dysplasia Among Southwestern Hispanic and Non-Hispanic White Women. *JAMA*. 1994;271(15):1181-1188. doi:10.1001/jama.1994.03510390051029
42. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1030-1038. doi:10.1056/NEJM199604183341606
43. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005;117(4):629-637. doi:10.1002/ijc.21193

44. Cancer Facts & Figures 2016. Accessed July 30, 2023.<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>
45. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine*. 2008;26:K1-K16. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.064
46. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S1-15. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.054
47. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2001;357(9271):1831-1836. doi:10.1016/S0140-6736(00)04956-4
48. Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group, Collins Y, Einstein MH, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2006;102(3):552-562. doi:10.1016/j.ygyno.2006.07.022
49. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated
50. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? the international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111(2):278-285. doi:10.1002/ijc.20244
51. Arslan HN, Oruc MA. Results from a cervical cancer screening program in Samsun, Turkey. *BMC Womens Health*. 2022;22:331. doi:10.1186/s12905-022-01916-6
52. Middleton K, Peh W, Southern S, et al. Organization of Human Papillomavirus Productive Cycle during Neoplastic Progression Provides a Basis for Selection of Diagnostic Markers. *J Virol*. 2003;77(19):10186-10201. doi:10.1128/JVI.77.19.10186-10201.2003
53. Hebnés JB, Munk C, Frederiksen K, Joergensen HO, Iftner T, Kjaer SK. The role of circumcision, tobacco, and alcohol use in genital human papillomavirus infection among men from Denmark. *Int J STD AIDS*. 2021;32(11):1028-1035. doi:10.1177/09564624211014727

54. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.*2013;66(3):207-217. doi:10.1016/j.jinf.2012.10.024

55. Tao L, Han L, Li X, et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health.* 2014;14:1185.

doi:10.1186/1471-2458-14-118556. Yüce K. Serviks Kanserinde Risk Faktörleri. *Klinik Aktüel Tıp Dergisi.*2007; 12: 46-50

57. Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989;49(17):4682-4689.

58. Giorgi C, Di Bonito P, Grasso F, et al. Clinical and epidemiological correlates of antibody response to human papillomaviruses (HPVs) as measured by a novel ELISA based on denatured recombinant HPV16 late (L) and early (E) antigens. *Infect Agent Cancer.* 2008;3(1):9. doi:10.1186/1750-9378-3-9

59. Olsen AO, Gjøn K, Sauer T, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelialneoplasia grade II-III: a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 1995;61(3):312-315. doi:10.1002/ijc.2910610306

60. Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer.* 2003;88(11):1713-1720.

doi:10.1038/sj.bjc.6600971 61. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies.*Int J Cancer.* 2007;120(4):885-891. doi:10.1002/ijc.22357

62. Jensen KE, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, Iftner T, Kjær SK. Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Nov;21(11):1949-55. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0663. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23019238; PMCID: PMC3970163.

63. Cancer IC of ES of C. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of

individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885–891

64. Gao W, Weng J, Gao Y, Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013;13:271

65. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS ONE* 2013;8(5):e63514

66. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis* 2014;210(11):1723–33

67. Seo SS, Oh HY, Lee JK, Kong JS, Lee DO, Kim MK. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Nutr* 2016;35(6):1434–41

68. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, Tellez-Sosa J, Martinez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS ONE* 2016;11(4):e0153274

69. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier P-P, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2005;14(5):1149–1156.

70. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):41-46. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003481

71. Gupta R, Hussain S, Hariprasad R, et al. Concurrent Cervical and Anal High-Risk Human Papillomavirus Infection in Women Living With HIV: An Observational Case- Control Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2022;91(3):319-324. doi:10.1097/QAI.0000000000003064

72. Yoo W, Kim S, Huh WK, et al. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PloS One*. 2017;12(2):e0172548. doi:10.1371/journal.pone.0172548.

73. Creasman WT, Creasman WT, Mannell RS, Mutch DG, Tewari KS, Elsevier. *DiSaia and Creasman clinical gynecologic oncology*. Tenth edition ed. Elsevier; 2022.

74. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321-346. doi:10.3322/caac.21628.

75. Jg P, S B. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(4). doi:10.1016/j.ogc.2013.08.008

76. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):223-229. doi:10.1097/LGT.0000000000000338

77. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996. *Gynecol Oncol*. 1997;66(3):351-361. doi:10.1006/gyno.1997.4849

78. Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al. Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up--cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology*. 1996;198(2):403-409. doi:10.1148/radiology.198.2.8596840

79. Russell AH, Shingleton HM, Jones WB, et al. Diagnostic assessments in patients with invasive cancer of the cervix: a national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Gynecol Oncol*. 1996;63(2):159-165. doi:10.1006/gyno.1996.0300

80. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(17):3745-3749. doi:10.1200/JCO.2001.19.17.3745

81. Shimada M, Tokunaga H, Kigawa J, Yaegashi N. Impact of Histopathological Risk Factors on the Treatment of Stage IB-IIB Uterine Cervical Cancer. *Tohoku J Exp Med*. Dec 2020;252(4):339-351.doi:10.1620/tjem.252.339
82. Gibbs RS. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins;2008.
83. Mitra A, Tzafetas M, Lyons D, Fotopoulou C, Paraskevaides E, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2016;77(8):C118-123. doi:10.12968/hmed.2016.77.8.C11884. Morrow CP, Curtin JP. *Synopsis of Gynecologic Oncology*. Churchill Livingstone; 1998.59.
85. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):303-315. doi:10.1093/jnci/djj067
86. Kleine W, Rau K, Schwoerer D, Pfleiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol*. 1989;35(2):145-149.doi:10.1016/0090-8258(89)90032-2
87. Boruta DM, Schorge JO, Duska LA, Crum CP, Castrillon DH, Sheets EE. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*.2001;81(1):82-87. doi:10.1006/gyno.2000.6118
88. Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff MA. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(9):684-698. doi:10.1097/00000478-198809000-00005
89. Bozaci EA, Atabekoğlu C, Sertçelik A, Unlü C, Ortaç F. Metachronous metastases from renal cell carcinoma to uterine cervix and vagina: case report and review of literature. *Gynecol Oncol*. 2005;99(1):232-235. doi:10.1016/j.ygyno.2005.06.004
90. Pauer HU, Viereck V, Burfeind P, Emons G, Krauss T. Uterine cervical metastasis of breast cancer: a rare complication that may be overlooked. *Onkologie*. 2003;26(1):58-60.doi:10.1159/000069865

91. Morrow CP, Curtin JP. Synopsis of Gynecologic Oncology. Churchill Livingstone; 1998
92. Gai J, Wang X, Meng Y, Xu Z, Kou M, Liu Y. Clinicopathological factors influencing the prognosis of cervical cancer. J BUON Off J Balk Union Oncol. 2019;24(1):291-295
93. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:22-36. doi:10.1002/ijgo.12611
94. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. Eur Radiol. 2018;28(2):530-541. doi:10.1007/s00330-017-4958-x
95. Lee YY, Choi CH, Kim TJ, et al. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA. Gynecol Oncol. 2011;120(3):439-443. doi:10.1016/j.ygyno.2010.11.022
96. Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. Gynecol Oncol. 2007;107(2):310-315. doi:10.1016/j.ygyno.2007.06.026
97. Chou J, Strzyzewski L, Timmers C, Hoekstra A. Cervical cancer recurrence presenting as abdominal wall mass and accompanying cellulitis. Gynecol Oncol Rep. 2020;33:100619. doi:10.1016/j.gore.2020.100619
98. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. Cancer. 1999;85(7):1547-1554. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990401)85:7<1547::aid-cnrcr16>3.0.co;2-2
99. Samlal RAK, Velden J van der, Kate FJWT, Schilthuis MS, Hart AAM, Lammes FB. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. Cancer. 1997;80(7):1234-1240. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19971001)80:7<1234::AID-CNCR6>3.0.CO;2-K

100. Xie XZ, Song K, Cui B, et al. Clinical and pathological factors related to the prognosis of chinese patients with stage Ib to IIb cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2012;13(11):5505-5510. doi:10.7314/apjcp.2012.13.11.5505
101. Suprasert P, Srisomboon J, Kasamatsu T. Radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2005;15(6):995-1001. doi:10.1111/j.1525-1438.2005.00259.x
102. Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):53-57. doi:10.1016/j.ygyno.2006.01.027
103. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 1999;75(3):328-333. doi:10.1006/gyno.1999.5527
104. Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer*. 1993;71(4 Suppl):1422-1437. doi:10.1002/cncr.2820710407
105. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S43-103. doi:10.1016/S0020-7292(06)60030-1
106. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical- pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990;38(3):352-357. doi:10.1016/0090-8258(90)90072-s.
107. Shen MR, Hsu YM, Hsu KF, Chen YF, Tang MJ, Chou CY. Insulin-like growth factor 1 is a potent stimulator of cervical cancer cell invasiveness and proliferation that is modulated by alphavbeta3 integrin signaling. *Carcinogenesis*. 2006;27(5):962-971. doi:10.1093/carcin/bgi336.
108. Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2005;15(1):88-93. doi:10.1111/j.1048-891x.2005.15009.x

109. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. *J Gynecol Oncol.* Mar 2019;30(2):e40. doi:10.3802/jgo.2019.30.e40
110. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, et al. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *Gynecol Oncol.* Jan 2009;112(1):95-103. doi:10.1016/j.ygyno.2008.10.005
111. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* Jan 2019;17(1):64-84. doi:10.6004/jnccn.2019.0001
112. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* Oct 2018;143 Suppl 2:22-36. doi:10.1002/ijgo.12611
113. Brucker SY, Ulrich UA. Surgical Treatment of Early-Stage Cervical Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):508-14. doi:10.1159/000448794
114. Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, Solima E, Fontanelli R, Dousias V, et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(1):88-93.
115. Dueñas-González A, Campbell S. Global strategies for the treatment of early-stage and advanced cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(1):11-7. 38
116. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606-13
117. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* Jun 2002;14(3):203-12. doi:10.1053/clon.2002.0076
118. Datta NR, Stutz E, Liu M, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* May 2017;145(2):374-385. doi:10.1016/j.ygyno.2017.01.033
119. Ries LA, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review,

1975-2003. 2006;

120. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 1 2004;60(1):249-57. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.044.

121. Zhou S, Peng F. Patterns of metastases in cervical cancer: a population-based study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(7):1615-1623.

122. Fulcher AS, O'Sullivan SG, Segreti EM, Kavanagh BD. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. *Radiographics*. Oct 1999;19 Spec No:S103-16; quiz S264-5. doi:10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc19s103.

123. Zhang Y, Guo Y, Zhou X, Wang X, Wang X. Prognosis for different patterns of distant metastases in patients with uterine cervical cancer: a population-based analysis. *J Cancer*. 2020;11(6):1532-1541. doi:10.7150/jca.37390.

124. Patel CN, Nazir SA, Khan Z, Gleeson FV, Bradley KM. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. May 2011;196(5):1225-33. doi:10.2214/AJR.10.5084.

125. Berek JS, Hacker NF, Hengst TC, Barile G, Berek D, ProQuest. Berek & Hacker's gynecologic oncology. 6th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015:xvi, 960 p. : col. ill..

126. Barakat RR, Markman M, Randall M, Ovid Technologies I. Principles and practice of gynecologic oncology. 5th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

127. Friedlander M, Grogan M, Force USPST. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist*. 2002;7(4):342-7.

128. Maehara Y, Sakurai T, Hareyama M, et al. [Late local recurrence of cervical cancer after initial treatment]. *Gan No Rinsho*. Oct 1983;29(12):1441-5.

129. Gizzo S, Ancona E, Saccardi C, Patrelli TS, Berretta R, Anis O, et al. Radical trachelectomy: the first step of fertility preservation in young women with cervical cancer (Review). *Oncol Rep*. 2013 Dec;30(6):2545–

130. Kietpeerakool C, Aue-Aungkul A, Galaal K, Ngamjarus C, Lumbiganon P. Nerve- sparing radical hysterectomy compared to standard radical hysterectomy for

women with early stage cervical cancer (stage Ia2 to IIa). Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):Cd012828.

131. Marin F, Pleșca M, Bordea CI, Voinea SC, Burlănescu I, Ichim E, et al. Postoperative surgical complications of lymphadenohysterocolpectomy. J Med Life. 2014;7(1):60-6.

132. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3406-12.

133. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer. 1992;70(8):2121-2128. doi:10.1002/1097-0142(19921015)70:8<2121::aid-cnrcr2820700819>3.0.co;2-s.

134. Berman ML, Keys H, Creasman W, DiSaia P, Bundy B, Blessing J. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol. 1984;19(1):8-16. doi:10.1016/0090-8258(84)90151-3.

135. Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozzo G, et al. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience. Gynecol Oncol. 2005;99(3):671-679. doi:10.1016/j.ygyno.2005.07.115.

136. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2007;105(2):285-290. doi:10.1016/j.ygyno.2007.02.008.

137. Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2011;120(3):347-352. doi:10.1016/j.ygyno.2010.12.334.

138. National Comprehensive Cancer Network - Home. NCCN. Accessed August 16, 2023. <https://www.nccn.org>.

139. Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. Obstet Gynecol. 2010;115(3):585-590.

140. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage

cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005;98(1):3-10.

141. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol.* 2007;24(9):531-9.

142. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(6):982-9.

143. Vordermark D. Radiotherapy of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):516-20.

144. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muddersbach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):169-76.

145. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* Apr 15 1999;340(15):1137-43. doi:10.1056/NEJM199904153401501.

146. Lehman M, Thomas G. Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standard of care for locally advanced cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2001;11(2):87-99. doi:10.1046/j.1525-1438.2001.011002087.x

147. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review - PubMed. Accessed August 5, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992238/>

148. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer - PubMed. Accessed August 5, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106161/>.

149. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis C. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* Dec 10 2008;26(35):5802-12.doi:10.1200/JCO.2008.16.4368.

150. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 17 2012;10(10):CD006469. doi:10.1002/14651858.CD006469.pub2
151. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Jul 1 2017;28(suppl_4):iv72-iv83. doi:10.1093/annonc/mdx220
152. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. Jul 1 2015;33(19):2129-35. doi:10.1200/JCO.2014.58.4391
153. Kumar L, Pokharel YH, Kumar S, Singh R, Rath GK, Kochupillai V. Single Agent Versus Combination Chemotherapy in Recurrent Cervical Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 1998;24(6):401-409. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1998.tb00115.x>
154. Kumar L, Harish P, Malik PS, Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Curr Probl Cancer*. Mar-Apr 2018;42(2):120-128. doi:10.1016/j.currproblcancer.2018.01.016
155. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654-63.
156. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma - PubMed. Accessed August 5, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3822285/>
157. Krebs HB, Helmkamp BF, Sevin BU, Poliakoff SR, Nadji M, Averette HE. Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet Gynecol*. 1982;59(4):422-427.
158. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003 - Previous Version - SEER Cancer Statistics. Accessed August 5, 2023. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2003/

159. Friedlander M, Grogan M, U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *The Oncologist*. 2002;7(4):342- 347.
160. Kim RY, Weppelmann B, Salter MM, Brascho DJ. Skeletal metastases from cancer of the uterine cervix: frequency, patterns, and radiotherapeutic significance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13(5):705-708. doi:10.1016/0360-3016(87)90288-4
161. Höckel M, Sclenger K, Hamm H, Knapstein PG, Hohenfellner R, Rösler HP. Five-year experience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall. *Cancer*. 1996;77(9):1918-1933. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960501)77:9<1918::AID-CNCR24> 3.0. CO ;2-1
162. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection (LEER)--principles and practice. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2 Suppl):S13-17. doi:10.1016/j.ygyno.2008.07.022
163. Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M, et al. Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(4):1117- 1124. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.029
164. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet*. Feb 2013;287(2):245-50. doi:10.1007/s00404-012-2475-3
165. Han SN, Mhallem Gziri M, Van Calsteren K, Amant F. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. *Ther Adv Med Oncol*. Jul 2013;5(4):211-9. doi:10.1177/1758834013494988
166. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol*. Nov 2002;87(2):185-9. doi:10.1006/gyno.2002.6813

167. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Aug 2005;19(4):611-30. doi:10.1016/j.bpobgyn.2005.03.002
168. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol.* Nov 1991;9(11):1956-61. doi:10.1200/JCO.1991.9.11.1956
169. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* Feb 11 2012;379(9815):558-69. doi:10.1016/S0140-6736(11)60829-5
170. Yang KY. Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* Sep 2012;55(3):838-48. doi:10.1097/GRF.0b013e31825c8be5
171. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* Mar 2014;24(3):394-403. doi:10.1097/IGC.0000000000000062
172. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* Feb 2011;12(2):192-200. doi:10.1016/S1470-2045(10)70084-X
173. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* Mar 2011;120(3):321-5. doi:10.1016/j.ygyno.2010.12.352
174. Zagouri F, Serghianis TN, Chrysikos D, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* Feb 2013;121(2 Pt 1):337-343. doi:10.1097/AOG.0b013e31827c5822
175. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Oct 2013;24 Suppl 6:vi160-70. doi:10.1093/annonc/mdt199
176. Gungorduk K, Sahbaz A, Ozdemir A, Gokcu M, Sancı M, Kose MF. Management of cervical cancer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(3):366-71. doi:10.3109/01443615.2015.1065235

177. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d'Ablaing G, 3rd, Morrow CP. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol.* Oct 1993;82(4 Pt 1):598-602.

178. Amer Karam M. Cervical cancer in pregnancy. <http://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-in-pregnancy>

179. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol.* Jun 2000;95(6 Pt 1):832-8. doi:10.1016/s0029-7844(00)00789-4

180. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA 103vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2015 21;386(10008):2078-2088.

181. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *J Infect Dis.* 2011 1;204(3):377-84.

182. Kahn JA, Widdice LE, Ding L, Huang B, Brown DR, Franco EL. Substantial Decline in Vaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) Among Vaccinated Young Women During the First 8 Years After HPV Vaccine Introduction in a Community. *Clin Infect Dis.* 2016 15;63(10):1281-1287.

183. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277–300.

184. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the Cervix Uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S43-s103.

185. He B, Chen W, Liu L, Hou Z, Zhu H, Cheng H, et al. Prediction Models for Prognosis of Cervical Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal. *Front Public Health.* 2021;9:654454.

186. Gil-Moreno A, Magrina JF, Pérez-Benavente A, Díaz-Feijoo B, Sánchez-Iglesias JL, García A, et al. Location of aortic node metastases in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):312-4
187. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3026-33.
188. R.J. Chen, Y.H. Lin, C.A. Chen, S.C. Huang, S.N. Chow and C.Y. Hsieh, Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan, *Gynecol. Oncol.* 73 (1999), pp. 184–190
189. Annede P, Gouy S, Haie-Meder C, Morice P, Chargari C. [Place of radiotherapy and surgery in the treatment of cervical cancer patients]. *Cancer Radiother.* 2019;23(6-7):737-44.
190. Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: 485.e1-485.e4859
191. Kenter GG, Gregg S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, van Doorn H, Landoni F, van der Velden J, Reed N, Coens C, van Luijk I, Colombo N, Steen-Banasik EV, Ottevanger N, Casado A; EORTC-55994 Study Group. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. *J Clin Oncol.* 2023 Nov 10;41(32):5035-5043. doi: 10.1200/JCO.22.02852. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37656948.
192. Zhang Z, Li Y, Wu Y, Bi R, Wu X, Ke G, Zhu J. Identifying tumor markers-stratified subtypes (CA-125/CA19-9/carcinoembryonic antigen) in cervical adenocarcinoma. *Int J Biol Markers.* 2023 Dec;38(3-4):223-232. doi: 10.1177/03936155231206839. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37933442
193. Borrás G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias J. Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1995 May;57(2):205-11. doi: 10.1006/gyno.1995.1126. PMID: 7729735

EKLER

EK.1 ETİK KURUL ONAYI



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Kliniğimizde Takibi Yapılan Serviks Kanserlerinin Yönetimi ve Sonuçları			
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Mehmetbaki Şentürk / TNKÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	23.06.2023			
	Araştırma Protokol Numarası	2023.118.06.04			
	Araştırmanın Türü	Prospektif ☐	Retrospektif ☒	Diğer:	
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK ☐	TNKÜ BAP ☐	Araştırmacı ☒	Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	810 ₺			
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli ☒	Çok Merkezli ☐		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına , toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.				

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
-----------------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hilal GÜLGEZEN AYDIN	Protetik Diş Tedavisi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR

İmza:

