

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR EGE DOĞUMEVİ VE KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ERKEN EVRE SERVİKS KANSERİNDE LENFOVASKÜLER
ARALIK TUTULUMUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FERHAT ÇETİN

İZMİR 2011

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR EGE DOĞUMEVİ VE KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ERKEN EVRE SERVİKS KANSERİNDE LENFOVASKÜLER
ARALIK TUTULUMUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FERHAT ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET ÖZEREN

İZMİR 2011

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi birikimleri ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, tezimin hazırlanması sırasında değerli görüşleriyle yardımda bulunan bizlere karşı sonsuz sabır, ilgili ve öğretici olan başta klinik şefim ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN'e

Mesleki deneyim ve bilgilerini bizlere aktararak iyi bir hekim olmamız için bize yol gösteren klinik şeflerimiz sayın Prof. Dr. Abdullah TAŞYURT, Doç. Dr. Cüneyt Eftal TANER, Doç. Dr. Yusuf YILDIRIM, Op. Dr. Şivekar TINAR'a şef yardımcılarımızdan Sayın Doç. Dr. Muzaffer SANCI, Op. Dr. Deniz ÖZTEKİN'e

Ve yine eğitimim sırasınca tezimin planlaması ve kaynak temininde sonsuz yardımcı olan, cerrahi disiplini ve yeteneğiyle bana çok şey katan, birlikte çalışmayı büyük bir şans olarak gördüğüm ve eğitimimin son aylarında emekli olan şef yardımcımız Sayın Op. Dr. Hasan Merih HANHAN'a

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan her zaman ilgi ve yardımlarını gördüğüm tüm değerli uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum ve birçok tatlı anı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma

Berber çalıştığım ebe, hemşire ve hastane personeli arkadaşlarıma

Beni büyütüp meslek sahibi yapan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen anne ve babama

Teşekkür ederim...

Dr Ferhat ÇETİN

İzmir 2011

II

ÖZET

Amaç: Erken evre serviks kanserinde LVA tutulumunun diğer klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisini irdeleyerek, hastalısız yaşam ve sağkalım sürelerine etkisini araştırmak. LVA tutulumunun prognostik bir faktör olup olmadığını belirlemek.

Materyal metod: Ege Doğum Evi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2000-2008 yılları arasında başvuran ve erken evre serviks kanseri tanısıyla cerrahi tedavi edilen veya cerrahisi dış merkezlerde yapıp uygulanan işlem bilgisi ve patoloji raporlarıyla birlikte hastanemize başvuran 98 olgu çalışma kapsamına alındı. Her bir olguya ait veriler hasta kayıt dosyaları, ameliyat ve patoloji raporlarından elde edildi. Operasyon öncesi radyoterapi alan ikinci bir tümörü olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca hasta takip dosyaları eksik olan ve 36 ay boyunca düzenli takip olmayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Tüm olgular operasyon öncesi bimanuel jinekolojik muayene ile değerlendirildi ve klinik evrelendirmeye tabi tutuldu.

Bulgular: Araştırmaya alınan 98 olgunun 49 tanesi LVAİ tutulum pozitif, 49 tanesi de LVAİ tutulum negatif olarak seçildi. Olguların %60,2' si evre IB1 gurubundaydı. 33 hasta da PLN 4 hasta da ise PALN tutulumu saptandı. 36 aylık takip süresinde 9 hasta ex oldu. Olguların %90'ı tip2-3 histerektomi bilateral salpingooferektomi operasyonu geçirmiş hastalardı. LVAi ile evre, tümör boyutu, pelvik nodal yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. LVAİ ile PALN tutulumu arasında anlamlı bir birliktelik bulunamadı (p:0,307). Klinikopatolojik prognostik faktörlerin yaşam üzerine etkileri incelendiğinde LVAİ ile yaşam arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (p:0.082). Pelvik ve paraaortik nodal tutulum ile sağkalım arasında da anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarına bakılarak erken evre serviks kanserinde lenfovasküler aralık tutulumunun nüks oranını arttırdığı ama ortalama yaşam süresini değiştirmedeği gözükmektedir. Ayrıca özellikle pelvik lenf nodlarında olmak üzere nodal tutulumu arttırdığı gözükmektedir. Bu sonuçlar ışığında lenfovasküler alan tutulumunun prognostik bir belirteç olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: erken evre serviks kanseri, serviks kanseri, lenfovasküler alan invazyonu, LVAİ, prognostik faktör.

KISALTMALAR

LVAİ : Lenfovasküler alan invazyonu

PLN : Pelvik lenf nodu

PALN : Paraaortik lenf nodu

GOG : Jinekolojik onkoloji grubu

FIGO : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

MR : Manyetik Rezonans

BT : Bilgisayarlı Tomografi

WHO : Dünya sağlık örgütü

IARC: : Uluslar arası kanser araştırma ajansı

CX : Serviks

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	:	II
ÖZET	:	III
KISALTMALAR	:	IV
GİRİŞ	:	1
GENEL BİLGİLER	:	2
MATERYAL METOD	:	13
BULGULAR	:	15
TARTIŞMA	:	24
SONUÇ	:	27
KAYNAKLAR	:	28

GİRİŞ

Serviks uteri klinik değerlendirmeye açık kolaylıkla ulaşılabilir bir genital organdır. Bu nedenle servikal patolojilerin klinik, sitolojik ve histolojik olarak değerlendirilmesi kolaydır. Ayrıca bu değerlendirme kolaylığı nedeni ile serviks kanserlerinin prekanseröz lezyonları, davranış şekilleri ve bunlara bağlı olarak etiyopatogenezi ayrıntıları ile bilinmektedir. 1940'lı yıllarda papanicoulau'nun vajinal sitolojiyi uygulamaya koymasından günümüze kadar geçen sürede invaziv serviks kanserinin görölme sıklığı önemli oranda azalmıştır. Hastalığın görölme sıklığındaki önemli miktar azalmanın nedeni sitolojik taramalar olmuştur (1,2). 2008 yılında World Health Organization (WHO) ve İnternational Agency for Research on Cancer(IARC) tarafından gerçekleştirilen GLOBOCAN araştırmasında, serviks kanseri gelişmiş ölkelerde 10. Sırada Gelişmekte olan ölkelerde 2. sırada gözükmemektedir. Halen dünyada yılda 500 000'e yakın serviks kanseri teşhis edilmekte ancak bunun %85'i gelişmemiş ölkelerde görölmemektedir. Hastaların çoğu evre I de yakalanabilmesine rağmen yaklaşık %20-35'i bu hastalık sebebiyle kaybedilmektedir(3-4-5). Gelişmiş ölkelerde tanı alan serviks kanseri olgularının %80'i evre I ve II iken, geri kalmış ölkelerde %80'i evre III ve IV de tanı almaktadır.

Diğer malignitelerde olduğu gibi serviks kanserinde de hastalıksız yaşam ve sağkalım sürelerini etkileyen ve aynı zamanda cerrahi sonrası tedavinin şekillenmesinde rol oynayan prognostik faktörler tanımlanmıştır. Serviks kanseri için elimizde klinik ve histopatolojik prognostik faktörler dışında yeterli moleküler ve genetik prognostik faktörler bulunmamaktadır. Bir kanserin prognozunu net olarak belirleyecek faktör şüphesiz kanser tedavisinde en önemli rolü oynayacaktır. Üzerinde önemle durulan prognostik faktörlerden biri erken evre serviks kanserinde hastalıksız yaşam ve sağkalımı etkilediği, dolayısıyla da cerrahi sonrası tedavinin şekillenmesinde önemli rol oynayabileceği düşünölen lenfovasküler aralık invazyonudur (LVAİ) (7-12). Bazı alışmalarda LVAİ'nun hastalıksız yaşam ve sağkalım sürelerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilediği saptanmıştır (13). Bu alışmada LVAİ'nun diğer kliniko-patolojik prognostik faktörler ile ilişkisi irdelenerek, hastalıksız yaşam ve sağkalım sürelerine etkisi araştırıldı. Amacımız LVAİ'nun erken evre serviks kanserinde prognostik faktör olup olmadığını irdelemek ve cerrahi sonrası tedavinin şekillenmesindeki etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

SERVİKS KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Bir kanser hastasının tedaviye yanıtı daha çok kötü prognostik faktörlerin varlığına bağlıdır. Serviks kanserinde de tedavi seçimi diğer malignitelerde olduğu gibi hastalığın prognozuna etki eden faktörlere göre düzenlenir. Bu nedenle prognostik faktörlerin varlığı ve incelenmesi büyük önem taşır. Serviks kanseri için prognostik faktörler kliniko-patolojik ve moleküler olmak üzere iki başlık altında toplanabilir (Tablo I). Serviks kanseri tedavisinde gelinen noktada, tedavi daha çok kliniko-patolojik prognostik faktörlere göre şekillenmektedir. Ayrıca prognostik faktörler cerrahi tedavi sonrasında adjuvan tedavinin planlanmasında rol oynamaktadır.

Tablo I: Serviks kanseri prognozuna etki eden faktörler

A- Kliniko-patolojik prognostik faktörler:

1. Yaş
2. Evre
3. Grade
4. Histolojik tip
5. Stromal invazyon derinliği
6. Tümör büyüklüğü
7. Lenf nodu tutulumu
8. Parametriyal invazyon
9. Yakın cerrahi sınır
10. Pozitif cerrahi sınır
11. Lenfo vasküler aralık invazyonu (LVAİ)

B- Moleküler prognostik faktörler

1. Tümör DNA özellikleri
2. Mikrodamar sayısı
3. Matriks ve bazal membran deგრasyon enzimleri
4. Erb proteinleri
5. CR-1 proteini

Kliniko-Patolojik Prognostik Faktörler

Yaş:

İleri yaştaki hastalarda teşhis edildiğinde hastalık genellikle ileri evrededir. Serviks kanseri 20'li yaşlardan önce nadiren karşımıza çıkar, bu yaşlarda görüldüğünde daha çok adenokarsinomdur (14). Serviks kanseri görülme yaşı genel olarak 20-80 yaş gibi geniş bir yelpazeye yayılır. Displaziler 20-34 yaş grubunda, karsinoma insitu ise en sık 25-40 yaş grubunda görülür(15). Hasta yaşının prognostik etkisi belirgin değildir. Sevin BU ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; yaş, invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler aralık invazyonu prognozu belirleyen önemli bir faktör olarak bulunmuştur(8)

Evre:

Serviks kanseri evrelemesi temel olarak klinik bir evreleme olmakla birlikte özellikle evre I de cerrahi-patolojik evreleme sistemide olaya katılmaktadır. Bu evreleme sistemi inspeksiyon, palpasyon, biyopsi, endoskopik muayene(sistoskopi, rektoskopi), radyolojik inceleme (intravenöz pyelografi vb.) ve ultrasonografiden elde edilen verilere göre yapılır. İyi bir evreleme için en temel şart genel anestezi altında bimanuel rekto-vajinal jinekolojik muayenedir. İlk muayenede belirlenen evre değiştirilmez. Serviks kanserinin evrelemesinde halen kullanılan klinik-patolojik evrelemenin yerini cerrahi-patolojik evrelemenin almayacağı yönündeki tartışmalar devam etmektedir. Evre I serviks kanserinde tedavi sonrası 5 yıllık sağ kalım %80 civarındayken, Evre II'de % 60, Evre III'de %40, Evre IV'de bu oran %10 lara inmektedir. Evre ilerledikçe bölgesel lenfatik metastaz olasılığı artar bu da prognozu olumsuz etkiler. Evre Ib tümörlerde %10 pelvik ve %5 paraaortik nodal yayılım görülürken, evre Iib tümörlerde sırası ile %30-35 pelvik, %21 paraaortik ve evre IIIb tümörlerde sırası ile %40-50 pelvik ve %30 paraaortik nodal yayılım görülür (16)

Tablo II: FIGO' nun serviks kanseri için klinik evreleme sistemi

Evre I	: Tümör kesinlikle servikste sınırlıdır. Uterus korpusuna yayılım dikkate alınmamalıdır.
Evre IA1 tanısı	tercihen konizasyonla çıkarılan, tüm lezyonu kapsayan dokunun mikroskopik incelemesiyle konur
Evre IA	: Tümör sadece mikroskopik olarak görülebilir.
Evre IA1	: Stromal invazyon 3 mm den küçük ve tümör 7 mm den geniş değildir.
Evre IA2	: Stromal invazyon 3-5 mm arasında ve tümör 7 mm den geniş değildir.
Evre IB	: Servikse sınırlı klinik lezyonlar veya Evre IA'dan büyük preklinal lezyonlar. Bütün gros lezyonlar yüzeysel invazyon olsa dahi Evre IB kanserlerdir.
Evre IB1	: 4 cm den küçük klinik lezyonlar
Evre IB2	: 4 cm den büyük klinik lezyonlar
Evre II	: Tümör serviksi aşmış, fakat pelvis duvarına ulaşmamıştır. Vajen tutulumu olabilir ancak alt 1/3'e ulaşmamıştır.
Evre IIA	: Belirgin parametrial infiltrasyon yok. Vajenin üst 2/3'üne kadar tutulum vardır
Evre IIB	: Belirgin parametrial infiltrasyon vardır, ancak pelvis yan duvarına ulaşmamıştır.
Evre III	: Tümör pelvik duvara kadar ulaşmıştır. Rektal muayenede tümörle pelvis duvarı arasında serbest aralık yoktur. Tümör vajen alt 1/3'ünü infiltre etmiştir. Hastalarda hidronefroz ve/veya nonfonksiyone böbrek bulguları vardır.
Evre IIIA	: Pelvis duvarına ulaşmamıştır, fakat vajen alt 1/3'ü infiltredir.
Evre IIIB	: Tümör pelvis duvarına ulaşmış veya hidronefroz veya nonfonksiyone böbrek vardır.
Evre IV	: Tümör gerçek pelvisi aşmış veya klinik olarak mesane ve/veya rektum mukozası tutulumu vardır.
Evre IVA	: Tümör komşu pelvik organlara yayılmış
Evre IVB	: Uzak organlara yayılım

1995 yılında FIGO evrelendirme sistemini geliştirmiştir (Tablo III). Bu evreleme sistemi 2009 yılında FIGO tarafından tekrardan gözden geçirilmiştir. 2009'da değişiklikler yapılmıştır(16). Bu çalışma retrospektif bir çalışma olması nedeniyle biz 1995 FIGO sınıflamasını kullandık.

TabloIII: FİGO 2009 evrelemesi

Evre I : Tümör kesinlikle servikste sınırlıdır.

Evre IA: Tümör sadece mikroskopik olarak görülebilir. En derin stromal yayılım 5mm den fazla ve en geniş boyutu 7mm den fazla değildir.

Evre IA1: Stromal yayılım ≤ 3 mm ve tümör 7 mm den geniş değildir.

Evre IA2: Stromal yayılım 3–5 mm arasında ve tümör 7 mm den geniş değildir.

Evre IB : Servikse sınırlı klinik olarak görülebilen lezyonlar veya Evre IA'dan büyük preklinik lezyonlar.

Evre IB1: ≤ 4 cm olan klinik lezyonlar.

Evre IB2: > 4 cm olan klinik lezyonlar.

Evre II : Tümör rahmin dışına çıkmış, ama pelvis duvarına ulaşmamıştır. Vajen tutulumu olabilir ancak alt 1/3'e ulaşmamıştır.

Evre IIA: Parametrial tutulum yok.

Evre IIA1: ≤ 4 cm klinik lezyonlar

Evre IIA2: Tümör 4 cm den büyük.

Evre IIB: Belirgin parametrial tutulum vardır.

*** Evre IIIA/B, EVREIV A/B değişiklik yok

Grade:

Serviksin skuamöz hücreli kanserinde grade'i belirlemek için birçok sistem kullanılmıştır. Bu çalışmalar keratin varlığı ve hücre boyutunu dikkate almıştır. Keratin varlığı prognozu iyi yönde etkilerken, küçük hücre olumsuz yönde etkilemektedir(14). Ancak bunun aksini iddia eden çalışmalarda vardır (18). Serviks skuamöz karsinomlarında keratin yapımına bağlı olarak yapılan grade'leme sisteminin uzun yıllardır prognozu belirlemede önemli olduğu bilinmektedir. Tümör büyüklüğü ve pelvik lenf nodülü metastazı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yüksek grade'li tümörlerin genellikle 4 cm çapın üstünde olduğu, grade I tümörlerde pelvik lenf nodu metastazı %13, grade II'de %20, grade III vakalarda ise %53 olarak bildirilmekte, nüks, uzak metastaz riskinde grade I tümörlerde en düşük

grade III tümörlerde ise en yüksek olduğu ileri sürülmektedir(61). Barber ve arkadaşlarının 1978 yılında yayınladıkları çalışmada histolojik ve nükleer grade ile sağkalım arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır (19). Bu sonuç 1992’de yayınlanan GOG (Jinekolojik Onkoloji Grup) çalışması tarafından desteklenmektedir ve bu çalışma hiçbir grade’leme sisteminin prognostik önemini gösterememiştir (20). Serviks adenokarsinomunda grade’inin prognostik önemi araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda evre I serviks kanserinde önemli prognostik faktör olarak bildirilirken (21-22), bazılarında ise prognostik önemi gösterilememiştir (23).

Tablo IV: Serviksin malign tümörlerinin histopatolojik sınıflaması

Yassı epitel hücreli karsinom
Mikroinvazif yassı epitel hücreli karsinom
İnvaziv yassı epitel hücreli karsinom
Verrüköz karsinom
Keratinize / Non Keratinize hücreli karsinom
Kondilamatöz
Papiller yassı hücreli karsinom
Lenfoepitalyoma benzer karsinom
Bazaloid hücreli karsinom
Squamotransizyonel hücreli karsinom
Adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
İntestinal tip
Mühür yüzüğü tip
Endometrioid adenokarsinom
Squamöz metaplazi içeren endometrioid adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Minimal sapmalı adenokarsinom
Endoservikal tip
Endometrioid tip
Seröz adenokarsinom
Mezonefrik adenokarsinom
İyi diferansiye villoglandüler adenokarsinom
Diğer epitelyal tümörler
Adenosquamöz karsinom
Cam hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Adenoid bazal karsinom
Karsinoid benzeri tümör
Küçük hücreli karsinom
Diferansiye olmamış karsinom

Olguların yaklaşık %80-85'i skuamoz kanserden oluşur. Serviks kanserinde histopatolojik tipin prognostik önemi tartışmalıdır. Önceki yıllara oranla son yıllarda serviks'in adenokanserlerinde bir artış izlenmektedir. Önceki yıllarda %5-10 oranında gözlenmekteyken son yıllarda %20'lere yaklaşmıştır(24-25). Bazı çalışmalarda adenokanserlerde tümör tekrarlamalarının sık ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının skuamoz kanserlere oranla daha kısa olduğu saptanmış ve histolojik tipin prognozu önemli oranda etkiliyebileceği bildirilmiştir (26-27).

Stromal İnvazyon Derinliği:

Stromal invazyon derinliği bazal membrandan başlayarak tümörün subepitelyal dokuda yayılım gösterdiği mesafeyi tanımlar. Tümör ile stroma sınırının iyi seçilemediği diffüz, infiltratif görünümü ile karakterli "spreading" patternde lenfatik invazyon daha yüksek oranda görülsede istatistiksel olarak tümör grupları ile stroma sınırının belirgin olduğu "pushing" patternli karsinomlarının nüks oranları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirtilmektedir (28). Maksimum invazyon derinliğinin en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir (27, 29, 30). Serviks karsinomunda tümörün invazyon derinliği arttıkça parametrial tutulum, bölgesel lenfatik yayılım, lenfovasküler alan invazyonu olasılığı artar(29, 30, 31). Aynı zamanda invazyon derinliği arttıkça parametrial tutulum da artmaktadır. Başka bir deyişle invazyon derinliği arttıkça prognoz kötüleşir. 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada yüzeysel stromal invazyon olan olguların %10'unda, derin stromal invazyon olan olguların %64'ünde, lenfatik metastaz saptanmıştır(53). Aynı çalışmada bu ilişkinin lenfovasküler aralık invazyonu ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Tüm evrelerde, invazyon derinliği 5 mm'nin altında olduğunda parametrium tutulumu gözlenmezken, 10 mm ve üzeri invazyon derinliğinde anlamlı olarak parametrium tutulumu artmaktadır(30). Stromal invazyon derinliği ile tümör tekrarlama oranları ve sağkalım arasında da ilişki bulunmuştur. İnvazyon oranı arttıkça tümör tekrarlama oranları artar, sağkalım oranları belirgin olarak azalır (Tablo V)(27,32).

Tablo V: Stromal invazyon derinliği – 5 yıllık sağkalım arasındaki ilişki

İnvazyon derinliği (mm)	n (sayı)	Sağkalım oranları %
<10	75	%94
11-15	27	%73
16-20	14	%57
20<	9	%33

Samlal ve arkadaşlarının 1997’de yayınladığı araştırmada, olgular invazyon derinliğine göre <10mm ve \geq 10mm invazyon yapanlar olmak üzere sınıflandırmışlar ve bu guruplar arasında tümör tekrarlama oranlarını incelemişler (27). Buna göre 10 mm’den daha az invazyon yapan 119 olgunun %4’, 10 mm ve/veya daha fazla invazyon yapan 77 olgunun ise %13’nde tümör tekrarlamaları saptanarak invazyon derinliğinin prognozu önemli oranda etkilediği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada bir diğer bulgu da invazyon derinliğinin mm cinsinden değilde invazyon oranı olarak gösterilmesinin daha anlamlı olacağı sonucuna varmışlardır. Bu bildirimlere aksi yönde stromal invazyon derinliğinin sağkalım üzerine önemli bir etkisinin bulunmadığını gösteren çalışmalarda vardır (33,34). 2000 yılında yapılan bir çalışmada 10 mm üstü ve 10 mm altı invazyon derinliğinde 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının pek değişmediği gösterilmiştir (33).

Tümör Büyüklüğü:

Tümör büyüklüğü serviks kanserinde önemi giderek artan, son yıllarda ayrıntılı olarak araştırılan prognostik faktörlerden biridir. Tümör apı risk guruplarını belirlemede en önemli faktörlerden biridir. Bu nemi nedeniyle 1995 FIGO evreleme sistemine girmiştir (35). Tümör büyüklüğünün erken evre serviks kanserinde rekürrens, sağkalımı etkileyen önemli, bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (23, 27, 31, 33). 1990 yılında yayınlanan GOG çalışmasında tümör büyüklüğü ile hastalıksız yaşam arasındaki ilişki araştırılmış ve 3 cm’in altında 5 yıllık hastalıksız yaşam %85,5 iken bu oran 3 cm’in üzerindeki tümörlerde %68,4’e düşmüştür(37). Tümör büyüklüğü ile pelvik nüks arasında doğrudan ilişki vardır. Tümör apı <3 cm olanlarda bu oran %6 iken 3-5 cm arasında %15’dir. apı >5cm olan olan tümörlerde %30’dur (36). Başka bir çalışmada da 5

yıllık sağkalım oranları araştırılmış. Çapı <3 cm küçük olan tümörlerde 5 yıllık sağkalım %91 iken, çapı >3 cm olan tümörlerde %76 bulunmuştur. Tümörün makroskopik olarak ekzofitik ya da endofitik olmasının direk prognozla ilişkisi saptanmamıştır (37). Bu çalışmalara ilave olarak tümör büyüklüğü ile lenfatik yayılım arasında ilişki bulan çalışmalar da vardır(31). Bu araştırmalara göre tümör büyüklüğü lenfatik yayılım üzerinden de prognozu olumsuz yönde etkilemekte olup, tümör büyüklüğü ile pelvik lenf nodu tutulumu ve prognoz arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (29,38). Kim ve arkadaşlarının bir çalışmasında tümör büyüklüğünün ileri evrede, lenf nodu tutulumu, artmış invazyon derinliği ve azalmış sağkalımla ilgili olduğu belirtilmiştir (33)(Tablo VI).

Tablo VI: Tümör büyüklüğü ve lenf nodu arasındaki ilişki

Tümör büyüklüğü LN (-)	n	%	LN (+)	n	%
<4 cm	125	84,5	23	15,5	
>= 4 cm	43	69,4	19	30,6	

P:0,01

2002 yılında yayımlanan bir çalışmada ise tümör büyüklüğünün sağkalım üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir (34). Bu çalışmada tümör büyüklüğünün lenfovasküler aralık invazyonu, parametrial tutulum ve lenf nodu tutulumu için bir risk faktörü olabileceği bildirilirken tek başına sağkalımı değiştirmedeği gösterilmiştir. Tümör büyüklüğünün prognozu etkilemediği diğer bazı çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (59).

Lenf Nodu Tutulumu:

Lenf nodu durumu diğer jinekolojik malignitelerde olduğu gibi serviks kanserinde de tedaviyi ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Lenfatik sistem metastatik süreçte önemli rol oynar. Elimizdeki görüntüleme teknikleriyle metastatik lenf nodlarının ancak %20-50'si saptanabilir (39). Lenfatik yayılım öncelikle en yakın lenf nodlarına sonra sırasıyla bir üst lenf nodu grubu tutulur. Literatürde evre IB ve IIA serviks kanserinde pelvik lenf nodu tutulum oranı yaklaşık olarak %10-25, ortalama %15 olarak bildirilmektedir (14,40). 2002 yılında Takeda ve arkadaşlarının çalışmasında Evre Ib, Iia ve Iib'de pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulum oranları sırasıyla %11,8 ve %2,4, %28,6 ve %0, %36,4 ve %4,5 olarak bildirilmiştir (34). Serviks kanserinde lenfatik yayılım evrelemeyi değiştirmemekle birlikte prognozu ve adjuvan tedavi kararını önemli oranda etkiler. Pek çok çalışmada lenfatik yayılım olan serviks kanser olgularında, yayılım olmayanlara göre sağkalım oranlarının daha

düşük olduğu saptanmıştır (Tablo X)(26, 37, 41). Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde lenfatik yayılım olmayan olgularda 5 yıllık sağkalım %90, lenfatik yayılım olan olgularda ise %50-60 civarında olduğu görülmektedir.

Tablo VII: serviks kanserinde evrelere göre pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumu (42).

Evre	Pelvik LN %	Para Aortik LN %
IA1 (1-3mm / <7 mm)	<1	0
IA2 (3-5mm / <7mm)	5	<1
IB	16	2
II	25	14
III	45	30
IVA	55	40

Lenfatik yayılım varlığı yanında, lenfatik yayılım gösteren nod sayısı ve yayılım seviyesi de prognozu belirlemede önemli rol oynamaktadır (34, 40, 43). Tek lenf nodu pozitifliği ile lenf nodu tutulumu olmaması arasında sağkalım açısından bir fark olmadığı gözlenirken, 2 ve üzeri lenf nodu tutulumunda sağkalımın önemli oranda etkilendiği yayınlar tarafından bildirilmektedir (34-40). Takeda ve arkadaşlarının çalışmasında 3 ve üzeri pelvik lenf nodu tutulumu olduğunda prognozun oldukça kötü olduğu ve paraaortik lenf nodu pozitifliği kadar sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. 5 yıllık sağkalım paraaortik nod tutulumunda %16 iken, paraaortik tutulum olmaksızın 3 ve/ veya üzeri pelvik nod pozitifliğinde %20'ler civarındadır (34). Yine 2000 yılında yapılan bir çalışmada kommon iliak ya da para-aortik tutulumda sağkalım %20 olarak bildirilirken, kommon iliaktan daha alt düzeylerde lenf nodu tutulumu olduğun da sağkalım %84 olarak bildirilmiştir(33). Bazı çalışmalarda ek olarak iki taraflı lenf nodu tutulumunun tek taraflı tutulumu göre prognozu olumsuz yönde etkilediği de gösterilmiştir (44-45-46). Tsai ve arkadaşları serviks kanserinde metastatik nod sayısı ve yayılım bölgesinin prognoza etkisini irdelenmişler (40). Bu çalışmada nodal yayılım olmayan olgularda 5 yıllık sağkalım %87, bir tek nodun tutulduğu olgularda ise aynı oranın %84 olduğu saptanmış ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı vurgulanmıştır. Buna karşılık birden fazla lenf nodunda yayılım olan olgularda sağkalımın anlamlı oranda azaldığı (%61) gösterilmiştir. Aynı çalışmada nodal yayılım bölgesinin servikse uzaklığı arttıkça sağkalımın azaldığı ve uzak metastaz insidansının arttığı gözlenmiştir. Servikse yakın lenf nodları tutulduğunda uzak metastaz oranı %16 iken, servikse uzak lenf nodları tutulduğunda bu oran %50 ye çıkmaktadır (p:0.03).

Parametriyum İnvazyonu:

Parametriyal infiltrasyon prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Klinik evrelemede parametriyal infiltrasyon bir kriterdir ve ileri evrelerde prognoz daha da kötüdür. Parametriyal invazyonun olduğu vakalarda hematojen uzak organ metastazı ve metastatik lenf nodüllerinin sayısı artmakta, sağkalım oranları bariz olarak düşmektedir (30-3437-47). Tsai ve arkadaşlarının çalışmasında parametriyum tutulumu bağımsız bir prognostik faktör olarak belirtilmiş ve parametriyum tutulumu olduğunda lokal tümör tekrarlama riskinin arttığı gösterilmiştir (40). Aynı çalışmada parametriyum invazyonu varsa 5 yıllık sağkalım %70'iken invazyon yoksa %85 olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda parametriyum tutulumunun lenf nodu pozitif olgularda da bağımsız kötü bir prognostik faktör olduğunu vurgulayan pek çok çalışma bulunmaktadır (48-49).

Ancak parametriyum invazyonu konusunda Burghardt ısrarla bir ayırım getirmekte ve parametriyum infiltrasyonundan çok parametriyum içinde bulunan lenf bezlerinin, özellikle pelvik duvara yakın lenf bezlerinin tutulmasının daha kötü bir prognostik faktör olduğunu ileri sürmektedir (64).

Yakın ya da Pozitif Cerrahi Sınır:

Operasyon sonrası pozitif cerrahi sınır prognozu olumsuz yönde etkiler ve adjuvan tedavi nedenidir (8-40). 1991'de yayınlanan bir çalışmada pozitif cerrahi sınırın tümör tekrarlama riskini arttırdığını bildirmiştir(50). Pozitif cerrahi sınır yanında tümörün cerrahi sınıra yakınlığının prognozu etkileyip etkilemediğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. 1998 yılında Estapa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bu faktörün prognostik rolü irdelenmiş ve cerrahi sınıra 0,5 cm ve daha yakın tümörlerde tümör tekrarlamalarının daha sık görüldüğü saptanmıştır (51).

Lenfovasküler Aralık İnvazyonu (LVAİ)

Lenfovasküler alan bazal membran altındaki endotel hücreleri ile çevrili aralık olarak tanımlanabilir. Bu aralıklar vasküler ya da lenfatik sisteme ait olabilir. Endotel hücreleri ile döşeli aralıklar içinde viable tümör hücrelerinin görülmesi lenfovasküler alan invazyonu

olarak tanımlanır. Erken evre serviks kanserinde LVAİ prognostik önemi ve adjuvan tedavi kararındaki yeri son yıllarda üzerinde sıklıkla durulan bir konudur. Yapılan pek çok çalışmada LVAİ prognozu etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (8-9-19-31-34-44). LVAİ tümör büyüklüğü ve invazyon derinliği arttıkça artar(10). Örneğin 1 mm den az invazyonların %3'ünde ve 1-3mm invazyon olan olguların %16'sında lenfovasküler alan invazyonu görülürken, 3 mm'den 5 mm'ye kadar invazyonlarda aynı oran %22'lere yükselir(52). Delgado ve arkadaşlarının çalışmasında LVAİ olan olgularda 5 yıllık hastaliksız yaşam süresi %77'iken LVAİ'ü olmayan grupta %88,9'dur. Yine bu çalışmada LVAİ olan serviks kanseri olgularının %25'inde, LVAİ olmayan olguların ise %8'inde pelvik lenfatik yayılım görülmüştür (37). 1999 yılında yayınlanan başka bir çalışmada LVAİ negatif olan 95 serviks kanseri olgusunun %4'ünde, buna karşılık LVAİ olan 113 olgunun ise %43'ünde pelvik lenfatik yayılım görülmüştür (TabloVIII)(53).

Tablo VIII: LVAİ ile pelvik nod yayılımı arasındaki ilişki

LVAİ	N	Nodal metastaz
Negative	95	4/95
Positive	113	49/113

P<0.001

Sakuragi et al, Cancer 1999

LVAİ'nun lenf nodu pozitifliğinden bağımsız olarak sağkalımı ve tümör tekrarlamalarını etkileyip etkilemediği net değildir. Yukarıdaki tabloda da görüldüğü üzere LVAİ ile lenfatik yayılım arasında önemli bir ilişki sözkonusudur. Bu nedenledir ki lenf nodu tutulumunu ayrı bir prognostik faktör olarak inceleyen birçok çalışmada LVAİ prognostik önemini kaybeder (32-40-54-55). Fuller ve arkadaşlarının belirttiği gibi LVAİ sağkalım üzerindeki etkisini sadece lenfatik yayılım aracılığı ile gösterir, lenf nodundan bağımsız bir risk faktörü değildir (54).

MATERYAL METOD

Ege Doğum Evi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2000-2008 yılları arasında başvuran ve erken evre serviks kanseri tanısıyla cerrahi tedavi edilen veya cerrahisi dış merkezlerde yapıp uygulanan işlem bilgisi ve patoloji raporlarıyla birlikte hastanemize başvuran ve takibi hastanemizde yapılan 98 olgu çalışma kapsamına alındı. Her bir olguya ait veriler hasta kayıt dosyaları, ameliyat ve patoloji raporlarından elde edildi. Operasyon öncesi radyoterapi alan ikinci bir tümörü olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca hasta takip dosyaları eksik olan ve 36 ay boyunca düzenli takip olmayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Bu kriterlere uyan 49 LVAİ olan olgu, 49 tanede LVAİ olmayan olgu rastgele seçilmiştir. İzlem süresi olarak 36 ay alma nedenimiz çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan hastalar arasında homojenite ve en büyük ortalama izlem süresinin 36 ay olmasıdır. Tüm olgular operasyon öncesi bimanuel jinekolojik muayene ile değerlendirildi ve klinik evrelendirmeye tabi tutuldu. Yeterli değerlendirme yapılamayan olgular genel anestezi altında muayene edildi. Bimanuel muayenede parametrial değerlendirmenin yetersiz olduğu olgularda pelvik BT ve pelvik MR radyolojik görüntüleme yöntemleri uygulandı. Tümör büyüklüğü preoperatif evrelendirmede muayene sırasında kaydedildi. Bu çalışmada patoloji raporlarındaki tümör büyüklüğünü değer olarak aldık. Tümörlü dokuya ait parafin bloklar hemotoksilen-eosin ile boyanıp değerlendirildi. Yapılan işleme göre operasyonların türü 1974 yılında Rutledge, Piver ve Smith tarafından uygulanan radikal histerektomi sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (spss) 19 programından yararlanılmıştır. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Simirnov testi ve homojenliği Levene testi ile incelenmiş olup; normal dağılım gösterenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanılmıştır. Parametric yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında İndependen t test kullanılmıştır. Nonparametric yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson Corelaction testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square, Chi-Square, Continuity Correction ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Faktörlerin yaşam sürelerine etkilerini incelemek için Kaplan-Meier (product limit method) ve yaşam tablosu -Log Rank (Mantel-Cox) analizi

kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda mean (ortalama), std (standart), median (ortanca), n (sayı), minimum-maxium değerler (alt-üst sınır) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup P değeri 0,05 ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 98 olgunun yaş aralığı 29-76 arasındaydı. Yaş dağılımının ortalaması 47,7 +/- SD idi. Evre dağılımına bakıldığında IA1 de 4 olgu, IA2 de 7 olgu, IB1 de 59 olgu, IB2 de 28 olgu olarak bulundu. Olguların büyük bir çoğunluğuna (87 olgu, %88,8) Tip 3 histerektomi bilateral salpingooferektomi uygulanmıştı. 74 olguya pelvik ve paraaortik lenf adenektomi, 23 olguya pelvik ve paraaortik lenf örnekleme 1 olguya da pelvik lenf örnekleme uygulanmıştı. 98 olgunun 4 tanesinde paraaortik lenf nodu tutulumu izlenirken, 33 tanesinde pelvik lenf nodu tutulumu pozitifliği saptanmıştı. Paraaortik lenf nodu pozitif saptanan 4 olguda pelvik lenf nodu tutulumu da pozitif bulunmuştu. Paraaortik alandan çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 9, pelvik alandan çıkartılan ortalama lenf nodu sayısı 29 olarak bulundu. Tümör büyüklüğü açısından bakıldığında 4 cm den büyük 75 olgu, 4 cm den küçük 23 olgu, ortalama tümör büyüklüğü de 30,24 +/- SD mm olarak bulunmuştur. LVAİ açısından bakıldığında olguların yarısında LVAİ pozitif diğer yarısında ise negatif olarak seçilmişti. 98 olgunun 36 aylık izleminde 10 olguda (%10,2) nüks izlendi (Tablo IX).

TABLO IX: Tanımlayıcı parametreler

Evre	IA1	4	4,1
	IA2	7	7,1
	IB1	59	60,2
	IB2	28	28,6
	Toplam	98	100,0
Yaş			
PALN tutulumu			
Operasyon			
PLN tutulumu			
Tümör çapı	<40 mm	75	76,5
	>40 mm	23	23,5
	Toplam	98	100,0
45-60 Yaş Ekstirpasyon			
61-70 Yaş Tip1 HiST			
Top Toplam			
		98	100,0

Lenf nodu diseksiyonu	PPLA	74	75,5
	PPLO	23	23,5
	PELVLO	1	1,0
	Toplam	98	10,0

KANTİTATİF VERİLERİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ

N=98	Mean	Standard Deviation	Median	Maximum	Minimum
YAS	47,74	10,10	46,00	76,00	29,00
Tümör Boyutu	30,24	16,45	30,00	85,00	3,00
PALN Çıkarılan	9,14	6,39	8,00	27,00	,00
PLN Çıkarılan	29,51	13,41	28,00	79,00	2,00
Nüks Süresi	15,30	5,03	15,50	23,00	8,00
İzlem Süresi	34,58	5,20	36,00	36,00	9,00
Toplam		98	100,0		

Tablo X’de kantitatif veriler ile tanımlayıcı istatistiksel değerler incelendiğinde; 98 olgunun n yaş değeri 46, tümör boyutu 30 mm +/- sd, ortalama çıkarılan PALN sayısı 8, PLN 28, nüks süreleri de ortalama 15-16. aylarda olduğu gözlemlendi

	n	%	Tablo X:
--	---	---	-----------------

KANTİTATİF VERİLERİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ

Tablo XI’de Operasyona bağlı komplikasyonlar verilmiştir. Buna göre üreter yaralanması (4 olgu, %4.08), postoperatif dönemde ise nörojenik mesane (2 olgu, %2.04) izlenmiştir (Tablo XI). Toplamda 12 olguda (%12.4) komplikasyon gözlemlendi.

Tablo XI: Radikal histerektomi komplikasyonları

Peroperatif Komplikasyonlar		
Üreter yaralanması, kesisi	4	%4,08
Damar yaralanması, kesisi	3	%3,06
Mesane yaralanması	1	%1,02
Postoperatif komplikasyonlar		
Nörojenik mesane	2	%2,04
Yara yeri enfeksiyonu, açılması	1	%1,02
Veziko vajinal fistül	1	%1,02
Toplam	12	%12,4

Tablo XII’de LVAİ ile tümör boyutu arasındaki ilişki incelenmiştir. Tümör boyutu arttıkça LVAİ oranı da anlamlı bir şekilde artmış olarak bulunmuştur (p:0.000). Tümör boyutunun median değeri LVAİ olan grupta 35 mm, LVAİ olmayan grupta 25 mm olarak saptanmıştır.

Tablo XII: Tümör boyutu ve LVAİ arasındaki ilişki

P=0.000		LVAİ	
		YOK	VAR
	Mean	22,80	37,69
	Standard Deviation	13,78	15,61
Tümör Boyutu	Median	25,00	35,00
	Maximum	55,00	85,00
	Minimum	3,00	9,00

Tablo XIII’de LVAİ ile Evre arasındaki bağlantı değerlendirildiğinde evre arttıkça LVAİ oranı artmış ve bu ilişki anlamlı bulunmuştur (p:0.001, Tablo XIII). Evre IA1 de hiçbir olgu, Evre IA2 de 1 olgu, Evre IB1 de 26 olgu, Evre IB2 de 22 olguda LVAİ bulunmuştur.

Tablo XIII: LVAİ ile Evre arasındaki ilişki

P=0.001			LVAİ	
			YOK	VAR
EVRE	IA1	N	4	0
		satır %	100,0%	,0%

	sütun %	8,2%	,0%
	toplam %	4,1%	,0%
	N	6	1
IA2	satır %	85,7%	14,3%
	sütun %	12,2%	2,0%
	toplam %	6,1%	1,0%
	N	33	26
IB1	satır %	55,9%	44,1%
	sütun %	67,3%	53,1%
	toplam %	33,7%	26,5%
	N	6	22
IB2	satır %	21,4%	78,6%
	sütun %	12,2%	44,9%
	toplam %	6,1%	22,4%

Tablo XIV’de LVAİ ve PALN tutulumu arasındaki ilişki incelenmiştir. PALN tutulumu olan 4 olgunun yalnızca 3’ünde LVAİ saptanmıştır. LVAİ olan 49 olgunun 46’sında (%93,9) PALN tutulumu izlenmemiştir. Buna göre aralarında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo XIV: LVAİ ve PALN tutulumu arasındaki ilişki

P=0.307		LVAi		
		YOK	VAR	
PALN Tutulumu	YOK	N	48	46
		satır %	51,1%	48,9%
		sütun %	98,0%	93,9%
		toplam %	49,0%	46,9%
	VAR	N	1	3
		satır %	25,0%	75,0%
sütun %		2,0%	6,1%	
	toplam %	1,0%	3,1%	

Tablo XV’de LVAİ ile PLN tutulumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. LVAİ olan 49 olgunun 28 (%57,1) tanesinde PLN tutulumu izlenmiştir. LVAİ olmayan 49 olgunun ise 5 (%10,2) tanesinde PLN tutulumu izlenmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.000)(Tablo XV).

Tablo XV: Pelvik lenf nodu tutulumu ve LVAİ arasındaki ilişki

P=0.000		LVAi		
		YOK	VAR	
PLN Tutulumu	YOK	N	44	21
		satır %	67,7%	32,3%

	sütun %	89,8%	42,9%
	toplam %	44,9%	21,4%
	N	5	28
VAR	satır %	15,2%	84,8%
	sütun %	10,2%	57,1%
	toplam %	5,1%	28,6%

Tablo XVI’da LVAİ ile Nüks arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. LVAİ olan 49 olgunun 8 (%16,3) tanesinde, LVAİ olmayan 49 olgunun 2 (%4,1) tanesinde nüks saptanmıştır. Bu sonuca göre LVAİ ile Nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.045).

Tablo XVI: LVAİ ile Nüks arasındaki ilişki

P=0.045			LVAİ	
			YOK	VAR
NUKS	Yok	N	47	41
		satır %	53,4%	46,6%
		sütun %	95,9%	83,7%
	toplam %	48,0%	41,8%	
	Var	N	2	8
		satır %	20,0%	80,0%
sütun %		4,1%	16,3%	
toplam %	2,0%	8,2%		

Tablo XVII’de LVAİ ile yaşam oranı arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre LVAİ pozitif olan 49 olgunun 42’si (%85,7) 36 aylık izlem sonunda sağ kalmıştır. 7 olgu (%14,3) ise bu izlem süresinde ex olmuştur.

Tablo XVII: LVAİ ve yaşam oranı

LVAİ				
LVAİ	Toplam N	EX	YAŞAYANLAR	
			N	%
YOK	49	2	47	95,9%

VAR	49	7	42	85,7%
TOPLAM	98	9	89	90,8%

Tablo XVIII’de LVAİ ile ölüm arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 98 olgudan 9 (%9,1) tanesi 36 aylık izlem sırasında ölmüş olup bunlardan 7 tanesinde LVAİ pozitif bulunmuştur. Bu değerlere bakıldığında ölüm ile LVAİ arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p:0.159, Tablo XVIII).

Tablo XVIII: LVAİ ile ölüm arasındaki ilişki

P=0.159		LVA invazyonu	
		YOK	VAR
Yok	N	47	42
	satır %	52,8%	47,2%
	sütun %	95,9%	85,7%
	toplam %	48,0%	42,9%
Ölüm	N	2	7
	satır %	22,2%	77,8%
	sütun %	4,1%	14,3%
	toplam %	2,0%	7,1%

Tablo XIX’da evre ile pelvik lenf nodu arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre evre arttıkça pelvik lenf nodu tutulum oranı artmıştır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.032). Evre IA1’de hiçbir olguda, IA2 de 1 olgu, IB1 de 17 olgu, IB2 de 15 olguda lenf nodu pozitifliği saptanmıştır.

Tablo XIX: Evre ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki

P=0.032		PLN. Tutulumu	
		YOK	VAR
EVRE	IA1	4	0
	satır %	100,0%	,0%
	sütun %	6,2%	,0%
	toplam %	4,1%	,0%
EVRE	IA2	6	1
	satır %	85,7%	14,3%
	sütun %	9,2%	3,0%
	toplam %	6,1%	1,0%

	N	42	17
IB1	satır %	71,2%	28,8%
	sütun %	64,6%	51,5%
	toplam %	42,9%	17,3%
	N	13	15
IB2	satır %	46,4%	53,6%
	sütun %	20,0%	45,5%
	toplam %	13,3%	15,3%

Tablo XX’de LVAİ olanlar için ortalama yaşam zamanı incelenmiştir. Verilere bakıldığında LVAİ ile ortama yaşam zamanı arasında anlamsız bir ilişki bulunmuştur (p:0.082). LVAİ olanlarda tahmin edilen ortalama yaşam süresi 33,7 ay, LVAİ olmayanlarda ise 35,4 ay olarak bulunmuştur.

Tablo XX: LVAİ için ortalama yaşam zamanı

LVAİ için ortalama yaşam zamanı					
LVA	ORTALAMA			95% GÜVEN ARALIĞI	
	Tahmin ortalama zamanı	Edilen yaşam Std. hata		ALT SINIR	ÜST SINIR
	YOK	35,408	,527		34,374
VAR	33,755	,887		32,017	35,493
TOPLAM	34,582	,522		33,558	35,606
KAPLAN MEİER-Log Rank (Mantel-Cox)			P=0.082		

Tablo XXI’de PALN tutulumu ile sağkalım arası ilişki incelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde PALN tutulumu olan 4 hastadan 3 tanesi 36 aylık izlem sonunda yaşarken, 1 olgu 36 aylık izlem süresinde ex olmuştur. Sonuçlar irdelendiğinde PALN tutulumu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p:0.227).

Tablo XXI: PALN tutulumu ve sağkalım arası ilişki

PALN TUTULUMU				
PALN. Tutulumu	Toplam N	EX	YAŞAYANLAR	
			N	%
YOK	94	8	86	91,5%
VAR	4	1	3	75,0%

TOPLAM	98	9	89	90,8%
KAPLAN MEİER-Log Rank (Mantel-Cox)		P=0.227		

Tablo XXII’de PLN tutulumu ile sağkalım arası ilişki incelenmiştir. PLN tutulumu olan 33 olgudan 5 (%15,5) tanesi, PLN tutulumu olmayan 65 olgudan 4 (%6,15)’ü izlem sırasında ex olmuştur. Elde edilen veriler incelendiğinde PLN tutulumu ile sağkalım arası istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p:0.157).

Tablo XXII: PLN tutulumu ve sağkalım arası ilişki

PLN TUTULUMU				
PLN. Tutulumu	Toplam N	EX	YAŞAYANLAR	
			N	%
YOK	65	4	61	93,8%
VAR	33	5	28	84,8%
TOPLAM	98	9	89	90,8%
KAPLAN MEİER-Log Rank (Mantel-Cox)		P=0.157		

TARTIŞMA

Özellikle erken evre serviks kanserlerinin tedavisinde prognostik faktörlerin tanımlanması ve tespiti tedavinin şekillendirilmesi ve standardizasyonu için önemlidir. Erken evre serviks kanserinin cerrahi tedavi sonrası, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, parametrial invazyonun olması ve pelvik-paraaortik lenf nodunda metastaz varlığı yüksek risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bunların varlığında adjuvan radyoterapi standart tedavi yaklaşımı haline gelmiştir(56).

Serviks kanseri tanısı alan hastalarda lenf nodu pozitifliği ve evre sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerdir(57). Çalışmamızda evre ile pelvik lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (p:0.032). Evre arttıkça lenf nodu tutulum oranlarının arttığı gözlenmiştir. Literatürde bunu destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır(17).

Bizim çalışmamızda PALN tutulumu ile yaşam arası ilişkide anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır. PLN tutulumu ile sağkalım arası ilişki değerlendirildiğinde, PLN pozitifliği saptanan olgularda ölüm oranı daha fazla olmasına rağmen (5 olgu) istatistiksel olarak bu değer anlamlı bulunmadı. 5 ölümün olduğu PLN tutulumu olan grupta p değeri PALN tutulumu ve ölüm olan (4 olgu) gruptaki p değerine göre anlamlılık sınırına daha yakındı. Yeterli olgu sayısına ulaşıldığında aralarında anlamlı bir ilişki gözükcektir. Bu durumlar göz önüne alındığında çalışmamızda PLN ve PALN tutulumu ile yaşam arasındaki anlamsız ilişkinin nedeni olgu sayısının az olması ve daha uzun takip süresi gerekliliği gibi gözükmektedir. Lenf nodu pozitifliği en önemli prognostik faktörlerden biridir ve ileri evre serviks kanserlerinde daha fazla lenf nodu pozitifliğinin saptandığı birçok çalışmada kanıtlanmış bir gerçektir. Lenf nodu metastazı olmayan vakalar da 5 yıllık sörvi %80-90, lenf nodu metastazı olan olgularda ise %40-50 dir(63). Serviks kanserinde lenfatik yayılım evrelemeyi değiştirmemekle birlikte prognozu ve adjuvan tedavi kararını önemli oranda etkiler. Pek çok çalışmada, lenfatik

yayılım olan serviks kanser olgularında, yayılım olmayanlara göre sağkalım oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (26, 37, 41).

Literatürde erken evre serviks kanserinde lenf nodu tutulum oranları %10-25 arası bulunmuştur. Sistemik bilateral pelvik + para-aortik lenfadenektomi yapılan çalışmaların çoğunda lenf nodu metastazı %20-25 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir(4-8).

Para-aortik (PA) lenf nodu tutulumuysa %3-5 arasındadır (11, 62). Çalışmamızda PALN tutulum oranları literatürle aynı oranda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda PLN tutulum oranı %33,6' idi. PALN tutulum oranı %4,08 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız da PLN tutulum oranının fazla bulunmasının nedeni olguların yarısı LVAİ pozitif olan, diğer yarıda LVAİ negatif olan hasta grubundan seçilmiş olması olabilir. Çünkü LVAİ pozitif olanlarda lenf nodu metastaz oranı daha yüksek orandadır. Delgado ve arkadaşlarının çalışmasında LVAİ olan serviks kanseri olgularının %25'inde, LVAİ olmayan olguların ise %8'inde pelvik lenfatik yayılım görülmüştür (37). Sakuragi ve arkadaşlarının bir çalışmasında LVAİ pozitif olan 113 olgunun %43'ünde nodal metastaz saptanmıştır (53). Bu oran erken evre serviks kanserinde lenfatik metastaz oranını yüksek bulmamızı desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda PALN tutulumu olan 4 olgunun 3'ünde LVAİ pozitif idi. Bu veriler değerlendirildiğinde PALN tutulumu ile LVAİ arasında istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki varlığı gözükmemektedir. PALN tutulumu ile LVAİ arasındaki ilişkinin anlamsız olması, PALN tutulumu olan olgu sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabilir(4 olgu).

PLN tutulumu ile LVAİ arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Serviks kanserinde lenfatik yayılım öncelikle pelvik lenf nodlarını tutmakta, paraaortik lenf nodlarını daha az tutmaktadır. Bizim çalışmamızdaki bulgularda bu yöndedir. Paraaortik 4, pelvik 33 lenf nodu pozitif olarak saptanmıştır.

PLN tutulumu olan 33 olgunun 28 (%84,8)'inde LVAİ pozitif bulundu. Taner ve arkadaşlarının erken evre serviks kanserinde lenf nodu tutulumunu belirleyen faktörler başlıklı çalışmalarında 250 olgu değerlendirilmiş ve LVSİ pozitif olan 141 olgunun 74 (%52,2)'ünde lenf nodu metastazı saptanmış ve sonuç anlamlı bulunmuştur (58).

Taner ve arkadaşlarının aynı çalışmasında LVSİ pozitif olan 141 olgunun 13 (%9,2) tanesinde paraaortik lenf nodu pozitif idi. Bizim çalışmamızda LVAİ pozitif olan ve PALN tutulumu olan olgu sayısı 3 (%6,1)' idi (p:0.307). Fuller ve arkadaşlarının bir çalışmasında LVAİ sağkalım üzerindeki etkisini sadece lenfatik yayılım aracılığıyla gösterir, lenf nodundan bağımsız bir risk faktörü değildir diye belirtmişlerdir (54).Bizim çalışmamızda da lenf nodu tutulumundan

bağımsız olarak LVAİ tek başına bir prognostik faktör olduğunu gösteren bir sonuca ulaşamamıştır.

Çalışmamızda LVAİ ile Nüks arasındaki ilişki irdelendiğinde aralarında anlamlı bir ilişki gözlenmektedir. 98 olgunun 36 aylık izleminde 10 olguda nüks izlenmiş olup bunlardan 8 (%80)'inde LVAİ pozitifdi. Bu sonuç LVAİ pozitif olan olgularda lenf nodu tutulumunun daha fazla olmasıyla ilişkilendirilebilir. Sevin BU ve arkadaşlarının çalışmasında LVAİ olmayan hastalarda 5 yıllık hastaliksız yaşam %85 iken LVAİ pozitif olgularda %62 olarak bulunmuştur (65). Fakat Samlal ve arkadaşlarının çalışmasında LVAİ negatif olan 123 olgunun %5,7'sinde nüks saptanırken LVAİ pozitif olguların % 11'inde nüks saptanmış olup sonuç anlamsızdır (p:0,55)(27). 2003'te yayınlanan yine başka bir çalışmada LVAİ ve hastaliksız yaşam ilişkisi irdelenmiş ve sonuç anlamlı bulunmuştur (p:0.003)(66).

Tümör boyutu ile LVAİ arasındaki ilişkiye bakıldığında LVAİ pozitif olan olgularda tümör boyutunun median değeri 35 mm, LVAİ negatif olan olgularda ise median değer 25 mm olarak bulundu. Bu değerler ışığında tümör boyutu arttıkça LVAİ pozitifliği artışı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yapılan bir çalışmada tümör büyüklüğünün LVAİ, parametrial tutulum ve lenf nodu tutulumu için risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (59).

Evre ile LVAİ arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, çalışmamızda evre arttıkça LVAİ tutulum oranı artmış bulundu. Birçok kanserde olduğu gibi serviks kanserinde de prognozu etkileyen en önemli faktör evredir. Evre ilerledikçe tedaviye verilen cevap azalır(60). Örneğin evre 1 serviks kanserinde tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım %80'ler civarındayken, evre 4 serviks kanserinde tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım %10'lara inmektedir.

Araştırmamızda 36 aylık izlem süresince 9 hasta ölümü gerçekleşti. Bunlardan 7 tanesi LVAİ pozitif olan hasta gurubunda olup, aralarında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı. LVAİ pozitif olan ve ölen hasta sayısı LVAİ negatif olup da ölen (2 olgu) hasta sayısının 3,5 katı olmasına rağmen anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bunun başlıca nedeni olgu sayısındaki yetersizlik gibi gözükmektedir.

SONUÇ

Çalışmanın sonuçlarına bakılarak erken evre serviks kanserinde lenfovasküler aralık tutulumunun nüks oranını arttırdığı ama ortalama yaşam süresini değiştirmediği gözükmeğdir. Ayrıca pelvik lenf nodlarında nodal tutulumu arttırdiği gözükmeğdir. İleri evrelerdeki serviks kanserinde ve tümör boyutundaki artışlarda LVAİ oranı anlamlı bir şekilde artış göstermekte. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde lenfovasküler alan tutulumunun prognostik bir belirteç olduğu gözükmeğdir.

KAYNAKLAR:

1. Hakama M, Miller AB, Day NE (eds) Screening for cancer of the Uterine Cervix. Vol 76, Lyons. IRAC scientific publications. 1986
2. MacGregor JE, Moss SM, Parkin DM, et al (A case –control study of cervical cancer screening in northeast Scotland. Br Med J. 1985; 290: 1543-1546
3. <http://www.globocan.iarc.fr>
4. Recio FO, Sahai-srivastava BI, Wrong C, Hempling RE, Eltabbakh GH, Priver MS. The clinical value of digene hybrid capture HPV DNA testing in a referral-based populatin with abnormal pap smears. Eur. J gyneacol Oncol. 1998;19: 203-8.
5. Petterson F. Annual report on the results of treatment of gynecological cancer. Stockholm: International Federation of Gynecology and Obstetrics 1994.
6. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Kaider A, Reinthaller A, et al. Tumor angiogenesis in stage Ib cervical cancer: correlation of microvessel density with survival. Amj Obstet Gynecol 1998; 178:314-9
7. Birner P, Obermair A, Schindl M, Kowalski H, Breitenecker G, Oberhuber G. İnvation in early –stage cervical cancer. Clinical cancer research. January2001 vol 7 93-97
8. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli Or, Averette HE. Surgically Defined Prognostic Parametrs in Patients with Early Cervical Carcinoma. A multivariate survival tree analysisi. Cancer 1996; 78: 1438-1446.
9. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P Reisenberger K, Kaider A, Kainz C, Leodolter S, Breitenecker G, Gitsch G. The influence of vascular Space Involvement on the Prognosis of Paitients with stage IB Cervical Carcinoma: Correlation of results from hematoxylen and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. Cancer 1998; 15: 82: 689-96
10. Roman L, Felix J, Muderspatch L, Varkey T, Burnett A, Quian D, Morrow p. İnvluence of quantity of lymph –vascular space invasion on the risk of nodal matastases

- in women with early stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 220-5
11. Sakuragi N, Takeda N, Hareyema H, Fujimoto T, Todo Y, Okamata et al. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2578-83
 12. Sykes P, Allen D, Cohen C, Scurry J, Yeo D. Does the density of lymphatic vascular space invasion affect the prognosis of stage IB and IIA node negative carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol cancer* 2003, 13 , 313 -316
 13. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-83
 14. Morrow CP, Curtin JP, Synopsis of Gynecologic Oncology fifth edition, Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone, 1998
 15. Atas, T, Aydın K. (eds) *Jinekolojik Onkoloji* (2. Baskı). Logos Yayıncılık, İstanbul, 1999
 16. <http://www.figo.org/content/corrigendum-%E2%80%9CRevised-figo-staging-carcinoma-vulva-cervix-and-endometrium%E2%80%9Dinternational-journal>
 17. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, Barnhill Dr, Okagaki T. Clinical-pathologic study of stage I_b, III and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis- a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990; 38: 425 -49
 18. Sidhu GS, Koss LG, Barber HRK. Relation of histologic factors to the response of stage I epidermoid carcinoma of the cervix to surgical treatment. Analysis of 115 patients. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 329-338
 19. Barber Br, Sommers SC, Rotterdam H, Kwon T. Vascular invasion as a prognostic factor in stage Ib cancer of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1978; 52: 343-348
 20. Zaino Rj, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, Ganjei P, Fraunhoffer E, Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992; 69: 1750-1758.

21. McLellan R, Dillon MB, Woodruff JD, Heatly GJ, Fields AL, Rosenshein NB. Long term follow up of stage I cervical adenocarcinoma of the uterina cervix, *Gynecol Oncol* 1998; 69: 157-164
22. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY, prognostic factory of primary cervical adenocarcinoma of the uterina cervix *Gynecol Oncol* 1998 69: 157-164
23. Ishikawa H, Nakanishi T, Inoue T, Kuzuya K: Prognostic factory of primary cervical adenocarcinoma of the uterina cervix, *Gynelogy Oncologic* 1999; 73: 42-46
24. Hatch KD: Cervical cancer in Berek JS, Hacker NF: *Practical gynecologic Oncology*. 2 nd ed. Baltimore. MD, Williams, wilkins 1994 S
25. Eifel PJ, Morris M, Oswald Mj, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterina cervix: Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990; 65: 2507-1
26. Lai C:H, Hong J.H, Hsueh S, Ng K.k, Chang T.C, Tseng C.J, Chou H.H, Huang K:G: Preoperative prognostic variables and the of postoperative adjuvant *Cancer*. 1999;85: 1537-1546
27. Samlal R:A:K, Van Der VeldenJ. Ten Kate FJW, Schilthuis MS. At al, surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and Iia cervical Carcinoma patients with negative Pelvic Lymph Nodes *Cancer* 1997; 80: 1234-40
28. Smiley L.M, Burke T.W. Silva G. Morris M. Gerchenson D.M, Wharton J.T. prognostic factors in stage Ib squamos cervical cancer patients with low risk for recurrence *Obstet Gynecol* 1991; 77: 271-5
29. Gauthier P, Gore I, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW, Jr Hatch K.D: Identification of histopathologic risk groups in stage Ib Squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 569-574
30. Inoue T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension and cell types. A sutdy of 628 cases with stage Ib, Iia and Iib cervical carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 3035 -3042
31. Delgado G, M.D. Editorial lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk factor *gynecologic oncology* 1998; 68, 219
32. Kristensen G.B, Abeler V.M, Risberg B. Trope C. Bryne M. Tumor size depth of invasion and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma *gynecologic oncology* 1999; 74: 245-251

33. Kim SM, Choi HS, Byun JS, Overall 5- year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J gynecol cancer* 2000, 10, 305-312
34. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta obstet Gynecol scand* 2002; 81: 1144-1151
35. Creasman WT, FIGO news. Modification in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50: 215-216.
36. Perez C.A, P.W, Nene S, Camel H, M. Galakatoa A, Kao M.S. Tumor size on the prognostic of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69: 2796
37. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B, Creasmen WT, Major FM, prospective surgical pathological study of disease free interval in patients with squamos cell carcinoma of the cervix a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352
38. Bughart E, Pickel H. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 138-145
39. Camilien L, Gordon D, Fruchter RG, Maiman M, Boyce JG. Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988;30 (2): 209-215.
40. Tsai C-S, Lai C-H, Wang C-C, Chang JT, et al. The prognostic factors for recurrence in patients with stage Ib Ila and Iib cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative radiotherapy, *Gynelologic Oncology* 75, 328-333 1999
41. Monaghan Jm, Ireland D, Shlomo My, Pearson SE, Lopes A, Sinha DP, role of centralization of surgery in stage Ib carcinoma of the cervix: a review of 498 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 206-9
42. Benedet J, Odicino F, Maisoneuve P, Beller U, Creasmen WT, Heinz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. *IntJ Gynaecol Obstet.* 2003; 1: 41-78.
43. Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, Aalders JG, prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage Ib. *Gynecol oncol* 1990;39: 175- 80

44. Lin HH, Cheng WF, Chan KW, Chang DY, Chen CK, Huang SC, Risc factors for recurrence in patients with stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet Gynecol* 1996;88,274-9
45. Lai C, Chang T, Husueh S, Tang SG: prognostic factors and impacts of adjuvant therapy in early stage cervical carcinoma with pelvic node metastases. *Gynecol Oncol* 1993;52: 390-396
46. Sarte JE, Sananes CE, Giaroli AA et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIIB: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 441-50
47. Nhang H.Y.S, Obradoic D, Kraver F. Cancer of the cervix stage Ib and Iia: survival related to treatment and histopathological risk factors. *E.J. Surg. Oncol* 1988;14: 203-8
48. Inou T, Okumura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stage IB, IIA and IIB. *Cancer* 1984; 54: 1714-1719
49. Fuller AF, Elliot N, Kosloff C et AL. Lymph node metastases from carcinoma of the cervix, stage Ib and Iia. Implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 1982;13: 165-77
50. Smiley LM, Burke TW, Silva EG, Morris M, Gershenson DM, Wharton JT: prognostic factors in stage Ib squamous cervical cancer patients with low risk for recurrence. *Obstet Gynecol.* 1991; 77: 271
51. Estape Re, Roberto Angioli R, Madrigal M, Janicek M, Gomez C, Penalver M, Averette H. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecologic Oncology* 1998; 68: 229-232
52. Kurman RJ(ed), Blaustein's pathology of the female genital tract. (ch 8) Wright TC. ferenczy A, Kurman RJ: carcinoma and other tumors of the cervix, 4th edition, new york, springer verlag 1994
53. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S: incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortik lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999; 85: 1547-1554
54. Fuller AF Jr; Elliot N, Kosloff C, Hopkins WJ, Lewis JL. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage Ib and Iia carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33: 34-9

55. Mathews CM, Burke TW, Tornos C, Eifel PJ, Arkinson EN, Stringer CA, et al. Stage I cervical adenocarcinoma: prognostic evaluation of surgically treated patients. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 19-23
56. Morrow CP. Panel report: is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic lymph node metastases treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy *Gynecol Oncol* 1980; 10: 105.
57. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1999; 74: 3, 436-442.
58. Dr. Taner Turan, Dr. Nuray Yüksel, Dr. İbrahim Kaya, Dr. Süha Özer, Dr. Gökhan Tulunay, Dr. Nurettin Boran, Dr. Nejat Özgül, Dr. M. Faruk Köse *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi Mart 2007, Cilt 10, Sayı 1, Sayfa 9-15*
59. Treatner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J et al. Prognostic factors in surgically treated stage Ib-IIb cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 11-6
60. Morrow CP, Curtin JP, *Synopsis of Gynecologic Oncology fifth Edition*, Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone 1998
61. Chung C.K, Stryker J:A, Ward S.P, Nahhas W.A, Mortel R. Histological grade and prognosis of carcinoma of the cervix. *Obstet and Gynecol* 1981; 57: 636-42
62. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62(1):19-24.
63. Derman M.L. Dergen G. Galazar II. Influence of histological features and treatment on the prognosis of patients with cervical cancer metastatic to pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1990 39: 127-31
64. Bughardt E: *Morphometric Criteria*. In Bughardt E (ed), *Surgical Gynecologic Oncology*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 315, 1993.
65. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically Defined Prognostic Parameters in Patients With Early Cervical Carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996;78: 1438-1446

66. Sykes P, Allen D, Cohen C, Scurry J, Yeo D. Does the density of lymphatic vascular space invasion affect the prognosis of stage Ib and IIa node negative carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2003, 13, 313-316

