

EVRE IB SERVİKS KANSERİNDE YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ YOKLUĞUNDA SAĞ KALIM

Dr. Taner Turan, Dr. Betül Dündar, Dr. Hakan Aydın, Dr. Deniz Hızlı, Dr. Nurettin Boran,
Dr. Nejat Özgül, Dr. Gökhan Tulunay, Dr. M. Faruk Köse

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada evre IB serviks kanserinde, radikal histerektomi geçiren ve lenf nodu tutulumunun, parametrial yayılımın ve cerrahi sınırın pozitifliğinin olmadığı hastalarda sağ kalımı belirleyen faktörler araştırıldı.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde 1993-2007 yılları arasında evre IB serviks kanseri tanısı alıp tip III radikal histerektomi +/- bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılan hastaların dosyaları tarandı. Neoadjuvan kemoterapi almayan, patoloji kaydı yeterli olan, lenf nodu pozitifliği, parametrial yayılımı ve cerrahi sınır tutulumu olmayan 65 hastanın medikal verisi gözden geçirildi.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşı 52.3 ve ortanca tümör boyutu 30mm'ydi. Hastaların 63'ü evre IB1'di. Hasta grubunda 5 yıllık hastaliksiz yaşam oranı %87.7 ve 5 yıllık sağ kalım oranı %90.8'di. İncelenen parametrelerden ooforektomi yapılmasının over transpozisyonu yapılmasına göre 5 yıllık sağ kalımı iyileştirdiği saptandı. Ooforektomi yapılanlarda 5 yıllık sağ kalımın %75'den %94.3'e çıkmaktaydı (p=0.037). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen 5 yıllık hastaliksiz yaşam oranı yaklaşık %15 oranında iyileşmekteydi (%75 vs %90.6, p=0.138). Buna karşın yaşın, tümör boyutunun, hücre tipinin, lenfovasküler alan invazyonunun, stromal invazyon derinliğinin ve grade düzeyinin 5 yıllık hastaliksiz yaşam ve sağ kalım oranlarını etkilemediği belirlendi.

Tartışma: Serviks kanserinde yüksek-risk grubu oluşturan faktörleri taşımayan evre IB hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %90'nun üzerindedir. Bu hasta grubunda sağ kalımı belirleyen faktör bu çalışmaya göre sadece ooforektomi yapılmasıydı. Ancak bu konuda net bir sonuç için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, over transpozisyonu, sağ kalım.

ABSTRACT

Introduction: In this study we investigated the factors defining survival in patients with stage IB cervix cancer, who had undergone radical hysterectomy and there was no surgical margin positivity, lymph node and parametrial involvement.

Materials and Methods: Between 1993 and 2007, the patients with stage IB cervical cancer, treated with type III radical hysterectomy +/- bilateral salpingo-oophorectomy + systematic bilateral pelvic-paraaortic lymphadenectomy were analyzed retrospectively. The medical records from 65 patients with complete pathologic examination data who didn't received neoadjuvant chemotherapy and who hadn't surgical margin positivity, lymph node metastasis and parametrial involvement was evaluated.

Results: The mean age of patients was 52.3 and the median tumor size was 30mm in diameter. The 63 of patients were stage IB cervix cancer. The 5-year disease free survival rate was 87.7% and the 5-year overall survival was 90.8%. When the oophorectomy and transposition of ovaries are compared as one of the parameters it is found that the oophorectomy increases the 5-year overall survival. In oophorectomy group the 5-year overall survival rate increases from 75% to 94.3% (p= 0.037). Although it is not statistically significant 5-year disease free survival rate also improved nearly 15% (75% vs 90.6%, p= 0.138). After all age, tumor size, cell type, lymphovascular space invasion, the depth of stromal invasion and grade do not affect the 5-year disease free survival and survival rates.

Discussion: In patients with stage IB cervical cancer, who don't have high risk factors the 5-year survival rate is more than 90%. In this group oophorectomy is the only factor which defines the survival. But for getting more reliable results more studies are required to be conducted with large groups of participants.

Key Words: Cervical cancer, ovarian transposition, survival.

Geliş tarihi: 08/11/2010

Kabul tarihi: 30/11/2010

¹Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

İletişim: Dr. Taner Turan

Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

E-posta: turantaner@yahoo.com

Giriş

Serviks kanseri klinik olarak evrelendirildiğinden hastalığın ne kadar yayılmış olduğu kesin olarak söylenemez ve bu durum klinik evrenin homojen bir hasta grubunu tanımlamaması anlamına gelir. Bu nedenle klinik evreye göre planlanan yönetim bazı hastalarda yetersiz kalabilirken bazılarında gereksiz tedaviye sebep olabilir.

Serviks kanserinde tedavi planı evre ve cerrahi-patolojik risk faktörleri üzerine kuruludur. Cerrahi sonrası rekürrens açısından yüksek riskli hasta grubuna (lenf nodu metastazı, parametrial invazyon ve cerrahi sınır tutulumu) adjuvan radyoterapi uygulanmaktadır. Ancak bu faktörlerin ve yüksek riskli olarak kabul edilmeyen diğer faktörlerin prognostik değeri tartışmalıdır. Yüksek risk grubu haricinde stromal invazyon derinliğinin, lenfovasküler alan invazyonunun (LVSI), tümör boyutunun, tümör tipinin, grade düzeyinin ve yaşın rekürrens ve sağ kalım için bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterildi (1-12).

Bu çalışmada evre IB serviks kanserinde, radikal histerektomi geçiren ve lenf nodu tutulumunun, parametrial yayılımın ve cerrahi sınırın pozitifliğinin olmadığı hastalarda sağ kalımı belirleyen faktörler araştırıldı.

MATERYAL VE METOT

Kliniğimizde 1993-2007 yılları arasında evre IB serviks kanseri tanısı alıp tip III radikal histerektomi +/- bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılan hastaların dosyaları tarandı. Neoadjuvan kemoterapi almayan, patoloji kaydı yeterli olan, yüksek-risk grubunda olmayan ve en az 5 yıllık takibi olan veya 5 yıl içinde rekürrens gelişen veya ölen 65 hastanın verileri gözden geçirildi. Hastalar FIGO sistemine göre klinik olarak evrelendirildi.

Kliniğimizde postoperatif dönemde yüksek risk taşıyanlara radyoterapi uygulama kriterleri; 2001 yılına kadar bir majör faktör (pozitif lenf nodu, parametrial invazyon, cerrahi sınır tutulumu ve tümör boyutu ≥ 4 cm) veya iki minör faktör (LVSI, stromal invazyon > 2 cm, tümör boyutu = 2-4cm ve ikiden fazla mikroskopik lenf nodu) olmasıydı. 2001 yılı sonrasında pozitif lenf nodu, parametrial invazyon ve cerrahi sınır

tutulumundan en az birinin olması durumunda adjuvan radyoterapi uygulanmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada 2001 yılından önce uygulanmış adjuvan radyoterapinin de sağ kalım üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Çalışmada evre IB serviks kanserinde yüksek risk faktörlerini taşımayan hastalarda yaşın (≤ 50 vs > 50), tümör boyutunun (≤ 20 mm vs > 20 mm, ≤ 30 mm vs > 30 mm, ≤ 40 mm vs > 40 mm), servikal invazyon derinliğinin ($\leq 1/2$ vs $> 1/2$), LVSI'nun, tümör tipinin (skvamöz hücreli vs adenokanser veya adenoskuamöz hücreli), tümör grade düzeyinin, cerrahi sonrası over durumunun (over transpozisyonu vs ooforektomi), adjuvan radyoterapi alıp almamanın ve adjuvan radyoterapi şeklinin (sadece radyoterapi vs kemoradyoterapi) rekürrens ve sağ kalımı değiştirip değiştirmediği incelendi.

Sayısal değer ve oranlardaki farklılıklar için χ^2 ve Anova Table Test, yaşam analizi için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme Windows XP işletim sistemi altında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programında yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların ortalama yaşı 52.3'dü (30-76). Tümör boyutu ortalama 26.7mm'ydü (5-45mm) ve 41 hastada 20mm'nin, 17 hastada 30mm'nin ve 2 hastada 40mm'nin üzerindeydi. Hastaların 63'ü evre IB1'di. Operasyonda 12 hastaya over transpozisyonu yapıldı. Bunlardan 11'inde transpozisyon bilateral olarak uygulandı. Unilateral over transpozisyonu yapılan bir hastada diğer over radikal histerektomi sırasında alındı. Over transpozisyonunda overler pelvik girimin üzerinde ve radyoterapi sahasının dışına olacak şekilde karın yan duvarlarına fiske edildi. Ooforektomi yapılan 53 hastada overde tümör saptanmadı. Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 51'di ve 13 ile 113 arasında değişmekteydi. 2001 yılı öncesi endikasyonlara göre 31 hasta adjuvan radyoterapi aldı. Bunlardan 15'ine sadece radyoterapi ve 16'sına kemoradyoterapi uygulandı. Cerrahi-risk faktörlerinin dökümü ayrıntılı olarak Tablo 1'de gösterildi.

Hasta grubunda 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %87.7 ve 5 yıllık sağ kalım oranı %90.8'di. Hastaların median takip süresi 89 aydı (1-182) ve bu süre içinde

Tablo 1—Karakteristik Özellikler ve Cerrahi-Patolojik Risk Faktörleri

Parametre		Ortalama/n	Aralık (median), %
Yaş		53.9	34-76 (53)
Evre	IB1	63	96.9
	IB2	2	3.1
Takip süresi (ay)		90.3	1-182 (89)
Çıkarılan lenf nodu sayısı		51	13-113 (48)
Tümör boyutu (mm)		26.7	5-45 (30)
Tümör boyutu (mm)	>20	41	63.1
	>30	17	26.2
	>40	2	3.1
Grade	1	9	13.8
	2	51	78.5
	3	5	7.7
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	39	60
	Pozitif	26	40
Stromal invazyon derinliği	≤1/2	31	47.7
	>1/2	34	52.3
Adjuvan radyoterapi	Negatif	34	52.3
	Pozitif	31	47.7
Tümör tipi	Skuamöz	53	81.5
	Diğerleri I	12	18.5
Overin durumu	Over transpozisyonu	12	18.5
	Ooforektomi	53	81.5

*Adenokanser ve adenoskuamöz kanser.

10 hastada rekürrens gelişti. Hastalık sekiz hastada pelvik bölgede, bir hastada akciğerde ve bir hastada kemikte tekrarladı. Bu hastalarda cerrahiden rekürrense kadar geçen süre ortalama 28.4 aydı ve 4-66 ay arasında değişmekteydi. Takip süresi içinde, hastalığı tekrarlayanlardan yedisi öldü. Cerrahiden ölüme kadar geçen süre bu hastalarda ortalama 31.8 aydı ve bu süre 1 ile 83 ay arasında değişmekteydi. Rekürrensin pelvik bölgede olduğu hastalardan biri halen hastaliksız olarak yaşamaktaydı.

Yaş, 2001 yılı öncesi adjuvan radyoterapi uygulanması ve cerrahi patolojik faktörler arasında sadece ooforektominin 5 yıllık sağ kalımı iyileştirdiği belirlendi (Şekil 1). Ooforektomi yapılanlarda 5 yıllık sağ kalım %75'den %94.3'e çıkmaktaydı ($p = 0.037$) (Tablo 2). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen 5 yıllık hastaliksız yaşam %15 oranında iyileşmekteydi (%75 vs %90.6, $p = 0.138$) (Şekil 2). Over transpozisyonu yapılanların ikisinde rekürrens gözlemlendi. Bu iki hastada rekürrens pelvisdeydi ve hastaların birinde mesaneyi invaze eden cuff rekürrensi,

diğerindeyse cuff'a lokalize rekürrens şeklindeydi. Ooforektomi yapılanlardaysa sekiz hastada rekürrens saptandı. Rekürrens bunların altısında pelvisde, birinde akciğer ve birinde kemikteydi. Ooforektomi yapıp yapılmamasına göre rekürrens yerleri değişmemekteydi ($p = 0.732$).

Ooforektomi yapılan grup yapılmayana göre daha gençti (ortalama 39 vs 55 yıl, $p < 0.0001$). Buna karşın iki grup ortalama tümör boyutu ($p = 0.291$), servikal invazyon derinliği ($p = 0.859$), LVSI ($p = 0.602$), hücre grade düzeyi ($p = 0.133$), adjuvan radyoterapi uygulanması ($p = 0.859$), kemoradyoterapi uygulama oranı ($p = 0.194$) ve çıkarılan lenf nodu sayısı ($p = 0.768$) açısından benzerdi. Over transpozisyonu yapılanların hepsinde tümör tipi skuamöz hücreli kanserken, ooforektomi yapılmış olanların %22.6'sında histolojik tanı adenokanser veya adenoskuamöz hücreli kanserdi. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.068$).

Yaşın, tümör boyutunun, adjuvan radyoterapinin, tümör tipinin, LVSI'nun, stromal invazyon derinliği-

Tablo 2—Yaşın, Adjuvan Radyoterapinin ve Cerrahi-Patolojik Risk Faktörlerinin Prognostik Değeri

Parametre		5 yıllık HY, (%)	p	5 yıllık SK, (%)	p
Yaş	≤50	82.6	0.356	82.6	0.093
	>50	90.5		95.2	
Grade	1	88.9	0.861	100	0.443
	2	88.2		90.2	
	3	80		80	
Tümör tipi	Skuamöz	89.9	0.151	88.7	0.221
	Diğerleri I	100		100	
LVSI	Negatif	87.2	0.878	92.3	0.600
	Pozitif	88.5		88.5	
Stromal invazyon	≤1/2	93.5	0.170	93.5	0.460
	>1/2	82.4		88.2	
Adjuvan RT	Uygulanmadı	88.2	0.889	91.2	0.905
	Uygulandı	87.1		90.3	
Tümör boyutu (mm)	≤20	91.7	0.456	95.8	0.281
	>20	85.4		87.8	
	≤30	87.5	0.937	91.7	0.674
	>30	88.2		88.2	
	≤40	87.3	0.590	90.5	0.647
	>40	100		100	
Overin durumu	Over transpozisyonu	75	0.138	75	0.037
	Ooforektomi	90.6		94.3	

*Adenokanser ve adenoskuamöz kanser.

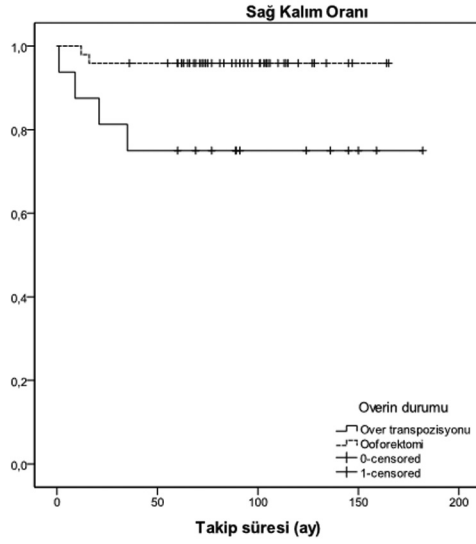
HY, hastaliksız yaşam; SK: sağ kalım.

nin ve grade düzeyinin 5 yıllık hastaliksız yaşam ve sağ kalım oranlarını etkilemediği belirlendi (Tablo 2). Ancak 50 yaşın üzerinde sağ kalım oranı %82.6'dan %95.2'ye çıkmaktaydı ($p = 0.093$). Fakat bu iyileşme istatistiksel olarak anlam taşımamaktaydı. Ayrıca bu çalışmada tümör tipi skuamöz hücreli olan hastaların %15.1'inde hastalığın tekrarladığı ve %11.3'ünün öldüğü saptanırken, adenokanser ve adenoskuamöz tümör tipi olan 12 hastada rekürrens gelişmediği görüldü.

TARTIŞMA

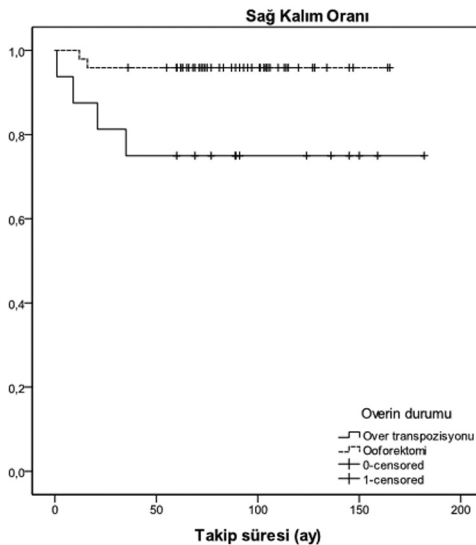
Bu çalışmada lenf nodu tutulumu, parametrial yayılımı ve cerrahi sınırda tümörü olmayan evre IB serviks kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %91'di ve bunu belirleyen faktör ooforektomi yapıp yapılmamış olmasıydı. Ooforektomi yapılanlarda hastaliksız yaşam oranı %15 ve sağ kalım oranı %20 oranında iyileşmekteydi. Bunun yanı sıra ooforektomi yapılmış olanların hiç birinde over dokusunda tü-

mör yoktu. Ayrıca rekürrens gelişim yerleri açısından iki grup arasında fark görülmedi ve her iki grupta birer adet uzak rekürrens gelişti. Yaş haricinde ooforektomi yapılanlarla yapılmayanlar tümör tipi, tümör boyutu, servikal invazyon derinliği, hücre grade düzeyi ve LVSI varlığı açısından benzerdi. Beklendiği üzere over transpozisyonu yapılmış olanlar daha gençti. Yaş farklılığı over transpozisyonunun sağ kalım üzerindeki etkisini açıklayan muhtemel faktörlerden biri olabilir. Her ne kadar bu çalışmada yaşın yaşam analizi açısından istatistiksel değeri olmasa da 50 yaşın üzerinde 5 yıllık hastaliksız yaşam oranının %8 ve sağ kalım oranının %13 oranında iyileştiği saptandı ($p = 0.093$) (Tablo 2). Serviks kanserinde hasta yaşının bağımsız prognostik faktör olduğu ve ileri yaşta rekürrens azaldığı, sağ kalımın arttığı bilinmektedir (4,13-16). Ancak genç yaşın sağ kalım açısından avantaj olduğunu bildiren çalışmalar (17-19) ve yaşın her hangi bir prognostik değer taşımadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (20,21).



Şekil 1—Over transpozisyonu ve sağ kalım.

Erken evre serviks kanserinde skuamöz hücreli tipte hastalığın overe yayılımı %1'in altındadır (22,23). Over metastazı adenokanserlerde %7'ye kadar değişen oranlarda bildirilmektedir (22-25). Morice ve ark.'nın serviks kanserinde, yapmış oldukları 107 over transpozisyonunu değerlendirdikleri çalışmada iki olguda hastalığın overde tekrarladığı gözlemlendi (26). Hastalığın tekrarlama süresi her iki olguda üçer yıldır. Bu çalışmada saptanan over transpozisyonunun sağ kalım üzerindeki negatif etkisinin nedeni hastalığın



Şekil 2—Over transpozisyonu ve hastaliksız yaşam.

overe yayılımı olabilir. Ancak over transpozisyonu yapılan ve rekürrens gelişen iki olguda hastalığın vajen kubbesinde tekrarlamış olması bu hastalığın overe yayılımı görüşünü desteklememektedir.

Bir steroid hormon olan östrojen hücre içi reseptörler aracılığıyla spesifik DNA bölgesine bağlanarak gen transkripsiyonunu provoke eder. Böylece neoplastik süreci başlatabileceği gibi var olan süreci agra ve edebilir (27). Bu durum serviks kanserinde over transpozisyonunun sağ kalım üzerindeki olumsuz etkisini açıklayabilecek diğer muhtemel nedendir. Yapılan prospektif çalışmalarda kombine oral kontraseptif kullananlarda, kullanım süresiyle doğru orantılı olacak şekilde servikal displazi, servikal kanser ve servikal kanserden ölüm oranının belirgin olarak arttığı saptandı (28-31). Bundan östrojenin bir ko-faktör olarak HPV genomu üzerindeki etkisi sorumlu tutulmaktadır. Östrojen HPV genomuna bağlanarak E6 ve E7 proteinlerinin ekspresyonunu potansiyalize etmektedir (32,33). Ayrıca östrojenin kanser hücrelerinin motilitesini ve invazyon kabiliyetini arttırdığı gösterildi (34). Ancak bizim çalışmamızda over transpozisyonu yapılanların östrojen düzeyleriyle ilgili bilgi yoktur ve hastaların %50'sinin adjuvan radyoterapi aldığı görülmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda, kötü sağ kalımdan östrojenin sorumlu olduğunu söylemek sadece teorik açıdan mümkündür.

Over transpozisyonunun serviks kanserinde prognozunu değerlendiren çalışmalar ilginç olarak kısıtlı sayıdadır. Bunlardan birinde Windbichler ve ark. evre IB serviks kanserinde overi korumanın rekürrensi ve sağ kalımı değiştirmedeğini gösterdi (35). Yaptıkları retrospektif çalışmada ooforektomi yapılmayıp overi pelvisde bırakılan 150 hastayla ooforektomi yapılan 150 hasta karşılaştırıldı. Her iki grupta 28 hastaya radyoterapi uygulandığı belirlendi. Ooforektomi yapılmayanlar yapılanlara göre daha gençti (36 vs 47, $p < 0.0001$) ve basit histerektomi oranı overi bırakılan hasta grubunda daha fazlaydı (%33 vs %16, $p < 0.0001$). Bunlara rağmen 5 ve 10 yıllık hastaliksız yaşam oranının ooforektomi yapılmayanlarda sırasıyla %95 ve %94 olduğu, buna karşılık ooforektomi grubunda bu oranların sırasıyla %97 ve %93 olduğu gösterildi. Sağ kalım sonuçlarıysa sırasıyla %98 ve %96'ya karşılık %97 ve %97'ydi. Ayrıca Windbichler ve ark. çalışmalarında overi bırakılan hastaların %1.3'ünün daha sonraki süreçte ooforektomi geçirdi-

ğini ve bunların hepsinde ooforektomi nedeninin benign patolojiler olduğunu saptadılar. Bununla beraber sundukları çalışmada overi bırakılanlarla ooforektomi yapılanlar arasında rekürrens gelişim yerinin değişip değişmediğiyle ilgili bilgi sunmamaktadırlar.

Ooforektomi haricinde diğer faktörlerin prognozda etkisi yoktu. İlginç olarak 2001 yılı öncesi adjuvan radyoterapi endikasyonlarının bu hasta grubunda rekürrens ve sağ kalımı belirlemediği saptandı.

Tümör boyutuyla rekürrens ve sağ kalım arasındaki ilişki net değildir. Stehman ve ark.'nın (evre I-IVA) GOG#24, GOG#56 ve GOG#59 çalışmalarının verilerini multivaryant analizle değerlendirdikleri çalışmada tümör boyutunun bağımsız prognostik faktör olduğu gösterildi (13). Tümör boyutu 100mm olanlarda 20mm olanlara göre rekürrens oranı 3.9, ölüm oranı 2.5 katına çıkmaktaydı. Benzer şekilde tümör boyutunun bağımsız prognostik faktör olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (2,4,5,7-10,36-41). Buna karşın tümör boyutunun yaşam oranları üzerinde etkisinin olmadığı da gösterildi (1,6,11,12,16,42-45). Bizim evre IB serviks kanserinde daha önce yaptığımız ve tümör boyutu olarak 20mm, 30mm ve 40mm cut-off değerlerinin seçildiği çalışmada; tümör boyutu ve sağ kalım arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (16). Ancak seçilen cut-off değerlerinden sadece 40mm lenf nodu pozitifliğini predikte etmekteydi. Lenf nodu pozitifliğiye sağ kalımı belirleyen tek faktördü. Dolayısıyla istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, teorik olarak cerrahi öncesi sağ kalım hakkında fikir verebilecek tek değer tümör boyutunun 40mm'in üzerinde olmasıydı.

LVSI'nin insidansı ve prognostik değeriyle ilgili veriler farklılık göstermektedir. Bu durum LVSI tanısının standardize edilememesine bağlı olabilir. Kamelle ve ark.'nın çalışmasında (evre IB2, ortanca takip süresi 25 ay) LVSI'nun bağımsız prognostik faktör olduğu ve varlığında hastalısız yaşam oranının %93'den %62'ye düştüğü gözlemlendi ($p = 0.0002$) (42). Benzer sonuç diğer çalışmalar tarafından da bildirildi (1,6,8,9,12,19). Ancak LVSI'nun prognostik değer taşımadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (43,46).

Ho ve ark. (evre IB-II) yaptıkları çalışmada stromal invazyonun rekürrens için bağımsız prognostik faktör olduğunu, ancak sağ kalım açısından değer taşımadığını gösterdi (20). Samial ve ark.'nın pelvik lenf nodu tutulumu olmayan evre IB ve IIA hasta

grubuyla yaptıkları çalışmada, stromal invazyonun 10mm'den fazla olması durumunun rekürrensini belirleyen bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı (46). Kristensen ve ark. stromal invazyon derinliği arttıkça rekürrensini arttığını gösterdikleri çalışmada (evre IB, skuamöz hücreli kanser) bu faktörü bağımsız prognostik faktör olarak tanımladı (5).

Bu çalışmada rekürrens ve ölüm sadece skuamöz hücre tümör tipi olan hasta grubunda gözlemlendi. Adenokanser ve adenoskuamöz kanser tanısı olan 12 hastanın hiç birinde rekürrensini gelişmediği saptandı. Ancak tümör tipi ve yaşam oranları arasında ilişki istatistiksel olarak yoktu. Tümör tipinin prognostik değeri olmadığı diğer çalışmalarda da gösterildi (8,43). Bununla beraber Takeda ve ark.'nın radikal cerrahi uyguladıkları çalışmada evre IB-II hasta grubunda hücre tipinin adenokanser olmasının sağ kalımın azalttığı ve hücre tipinin bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı (12). Benzer şekilde, Fyles ve ark. radyoterapi uyguladıkları ve ortanca takibi 10.1 yıl olan evre I-IV hastalarda hücre tipinin bağımsız prognostik faktör olduğunu belirledi (10).

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada çalışma grubu, yüksek risk faktörlerini taşımayan ve tümörün ekstrasuterin yayılımının olmadığı hastalardan oluşmaktaydı. Dolayısıyla oldukça homojen bir gruptu. Ayrıca çalışma grubunun, median değeri 89ay olan oldukça uzun takip süresi mevcuttu. Buna karşın hasta sayısının az olması ve prospektif olmaması çalışmanın dezavantajıydı. Bu çalışmada, over transpozisyonun serviks kanserinde sağ kalımı belirgin olarak düşürdüğü saptandı. Diğer prognostik faktörlerin rekürrens ve sağ kalım üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Over transpozisyonunun serviks kanserinde sağ kalımla ilişkisi ve hayat kalitesi üzerindeki etkisi daha geniş katılımlı prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rutledge TL, Kamelle SA, Tilmanns TD ve ark. A comparison of stage IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? *Gynecol Oncol* 2004; 95:70-6
2. 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; 107:310-5

3. Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV ve ark. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: Does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1996; 62:139-47
4. Kawagoe T, Kashimura M, Matsuura Y, Sugihara K, Toki N, Aoki T. Clinical significance of tumor size in stage IB and II carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9:421-6
5. Kristensen GB, Abeler VA, 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. *Gynecol Oncol* 1999; 74:245-51
6. Trattner M, Graf AH, Lax S ve ark. 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
7. Kovalic JJ, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:905-10
8. Comerci G, Bolger BS, Flannelly G, Maini M, de Barros Lopes A, Monaghan JM. Prognostic factors in surgically treated stage IB-IIB carcinoma of the cervix with negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8:23-6
9. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992; 70:648-55
10. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol* 1995; 35:107-17
11. Trimbos JB, Lambeek AF, Peters AA ve ark. Prognostic difference of surgical treatment of exophytic versus barrel-shaped bulky cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:77-81
12. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M ve ark. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:1144-51
13. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67:2776-85
14. Prempre T, Patanephan V, Sewhand W, Scott RM. The influence of patient's age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983; 51:1764-71
15. Stanhope CR, Smith JP, Wharton JT, Rutledge FN, Fletcher GH, Gallager HS. Carcinoma of the cervix: The effect of age on survival. *Gynecol Oncol* 1988;10:188-93
16. Turan T, Yildirim BA, Tulunay G, Boran N, Kose MF. Prognostic Effect of Different Cut-Off Values (20mm, 30mm and 40mm) for Clinical Tumor Size in FIGO Stage IB Cervical Cancer. *Surg Oncol* 2010, 19:106-113
17. van der Graff Y, Peer PGM, Ziclhuis GA, Vooijs PG. Cervical cancer survival in Nijmegen region, The Netherlands, 1970-1985. *Gynecol Oncol* 1988; 30:51-6
18. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S ve ark. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: Analysis of population based data from 10.022 cases. *Br Med J* 1988; 296:386-91
19. Sigurdsson K, Hirafnelsson J, Geirsson G, Gudmundson J, Salvarsd otter A. Screening as a prognostic factor in cervical cancer: Analysis of survival and prognostic factors based on Icelanding population data, 1964-1988. *Gynecol Oncol* 1991; 43:64-70
20. Ho CM, Chien TS, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcome in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004; 93:458-64
21. Lai CH, Hong JH, Hsueh S ve ark. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: An analysis of 891 cases. *Cancer* 1999; 85:1537-46
22. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R ve ark. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2006 May;101(2):234-7.
23. Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L ve ark; Cooperative Task Force. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer*. 2007 May-Jun;17(3):623-8.
24. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G ve ark. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jan;166(1 Pt 1):50-3.
25. Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H ve ark. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2001 Sep;82(3):504-9.
26. Morice P, Haie-Meder C, Pautier P, Lhomme C, Castaigne D. Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of two cases and surgical implications. *Gynecol Oncol*. 2001 Dec;83(3):605-7.
27. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of the steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: A review. *Int J Gynecol Cancer*. 2003, 13(2):103-110
28. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet*. 1988 Dec 10;2(8624):1331-5.
29. Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Oral contraceptives and cervical cancer. *Lancet*. 1983 Dec 10;2(8363):1358-9

30. Harris RW, Brinton LA, Cowdell RH ve ark. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Br J Cancer*. 1980 Sep;42(3):359-69.
31. World Health Organization Collaboration Study of Neoplasia and Steroid Contraceptive. Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives: results from a multinational study. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer*. 1993 Sep 9;55(2):228-36.
32. Kim CJ, Um SJ, Kim TY ve ark. Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells. *Int J Gynecol Cancer*. 2000 Mar;10(2):157-164.
33. Park JS, Rhyu JW, Kim CJ ve ark. Neoplastic change of squamo-columnar junction in uterine cervix and vaginal epithelium by exogenous estrogen in hpv-18 URR E6/E7 transgenic mice. *Gynecol Oncol*. 2003 Jun;89(3):360-8.
34. Sanchez AM, Flamini MI, Baldacci C, Goglia L, Genazzani AR, Simoncini T. Estrogen Receptor- α Promotes Breast Cancer Cell Motility and Invasion via Focal Adhesion Kinase and N-WASP. *Mol Endocrinol*. 2010 Sep 29. [Epub ahead of print]
35. Windbichler GH, Müller-Holzner E, Nicolussi-Leck G, Meisel U, Dapunt O, Marth C. Ovarian preservation in the surgical treatment of cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Apr;180(4):963-9.
36. Rettenmaier MA, Casanova DM, Micha JP ve ark. Radical hysterectomy and tailored postoperative radiation therapy in the management of bulky stage 1B cervical cancer. *Cancer* 1989; 63:2220-3
37. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:205-10
38. Gardin E, Cnattingius S, Jhonson P, Petterson B. Prognostic factors and relapse patterns in early-stage cervical carcinoma after brachytherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1994; 53:314-9
39. Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK ve ark. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35:130-5
40. Podczaski ES, Palombo C, Manetta A ve ark. Assessment of pretreatment laparotomy in patients with cervical carcinoma prior to radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1989; 33:71-5
41. 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; 38:352-7
42. Kamelle SA, Rutledge TL, Tillmanns TD ve ark. Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply? *Gynecol Oncol* 2004; 94:249-55
43. Lee JM, Lee KB, Park CY. Prognostic factors predicting survival in patients with FIGO stage IB cervical cancer treated surgically. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94:143-4
44. Grigsby PW, Perez CA, Chao KS ve ark. Lack of effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix Stage IB and IIA treated with preoperative irradiation and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:645-51
45. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:307-17
46. Samial RAK, van der Velden J, Ten Kate FJW, Schilhuus MS, Hart AAM, Lammes FB. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma with negative lymph nodes. *Cancer* 1997; 80(7):1234-40.