

ERKEN EVRE SERVİKS KANSERİNDE TÜMÖR BOYUTUNA GÖRE CERRAHİ-PATOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞİŞİMİ

Dr. Taner Turan, Dr. Nuray Yüksel, Dr. Süha Özer, Dr. Nurettin Boran, Dr. Gökhan Tulunay,
Dr. Nejat Özgül, Dr. Reyhan Öçalan, Dr. M. Faruk Köse

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada evre IB1-IIA serviks tümörlerinde tümör boyutuyla cerrahi-patolojik risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Materyal ve Metot: 1993-2007 tarihleri arasında IB-IIA serviks kanseri nedeniyle tip III radikal histerektomi + bilateral pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapılan, neoadjuvant kemoterapi almayan 232 hastanın dosyası gözden geçirildi. Tümör boyutuna göre hastalar üç gruba ayrıldı. Tümör boyutu 20mm ve altı olanlar grup 1'i, 21-40mm arası olanlar grup 2'yi ve 41mm ve üstü olanlar grup 3'ü oluşturdu.

Bulgular: Yaş ortalaması 54.2 yıl, ortalama tümör boyutu 28.5mm'ydü. Tümör boyutu hastaların 86'sında 20mm ve altında, 132'sinde 21-40mm arasında ve 14'ünde 40mm'nin üzerindeydi. Hastaların 170'inde klinik evre IB1, 14'ünde evre IB2 ve 48'inde IIA'ydı. 191 hastada patolojik tanı skuamöz hücreli kanserdi. Yaş, hücre tipi ve çıkarılan lenf nodu sayısı açısından gruplar arası fark yoktu. Stromal invazyon derinliği ve para-aortik lenf nodu metastazı tümör boyutuyla ilişkiliydi (sırasıyla p=0.001, p=0.012). Parametrial invazyon, cerrahi sınır tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu, over metastazı ve lenfovasküler alan invazyonu tümör boyutuyla değişmemekteydi.

Tartışma: Bu çalışmada radikal histerektomi öncesi tümör boyutunun, yüksek risk grubunu belirleyen faktörlerden sadece lenf nodu metastazını (para-aortik) belirlediği saptandı. Ayrıca tümör boyutu stromal invazyonla ilişkiliydi. Cerrahi-patolojik risk faktörlerinin radikal histerektomi öncesi predikte edilmesi, tedavinin bireyselleştirilmesini ve optimal tedavinin uygulanmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, Tümör boyutu, Cerrahi patolojik risk faktörü

ABSTRACT

Objective: In this study, the relationship between tumor size and surgical-pathologic risk factors was evaluated in patient with stage IB1-IIA cervical cancer.

Materials and Methods: Between 1993 and 2007, the medical records of 232 patients with stage IB-IIA and didn't take neoadjuvant chemotherapy that underwent type III radical hysterectomy + bilateral salphingo-oophorectomy + bilateral pelvic and para-aortic lymphadenectomy were reviewed. The patients divided three groups according to tumor size. Tumor size was equal or less than 20mm in group 1, among 21-40mm in group 2 and more than 40mm in group 3.

Results: The mean age of patients was 54.2 years and mean tumor size was 28.5mm. Tumor size was equal or less than 20mm in 86 patients, among 21-40mm in 132 and more than 40mm in 14. Clinical stage was IB1 in 170 patients, IB2 in 14 and IIA in 48. Histopathologic diagnosis was squamous cell cancer in 191 patients. Age, cell type, number of lymph node removed was similar between groups. Deep of stromal invasion and para-aortic lymph node metastasis associated with tumor size (respectively p=0.001, p=0.012). Parametrial invasion, positive surgical margin, pelvic lymph node metastasis, ovarian metastasis and lymphovascular space invasion didn't correlate with tumor size.

Conclusion: In this study, the tumor size predicts only lymph node metastasis (para-aortic) amongst surgical-pathologic risk factors which is identified high-risk group in preoperative evaluation. In addition to tumor size correlates with deep stromal invasion. The prediction of surgical-pathologic risk factors before radical hysterectomy provides individualization of therapy.

Key Words: Cervical cancer, Tumor size, Surgical pathologic risk factor

Geliş tarihi: 27/05/2008

Kabul tarihi: 11/06/2008

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

İletişim: Dr. Taner Turan

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

E-posta: turantaner@yahoo.com

Giriş

Serviks kanseri klinik olarak evrelendirilmekte ve tedavi buna göre planlanmaktadır. Bu durum uygulanacak tedavinin olasılıklar üzerine kurulduğu anlamına gelir. 1988 FIGO evreleme sistemi, 1995’de revize edildi ve evre IB serviks kanseri tümör boyutuna göre iki alt gruba ayrıldı (1). Tümöral lezyonu 40mm ve altında olanlar evre IB1, üzerinde olanlar IB2 olarak sınıflandırıldı. Bu revizyonun nedeni 40mm’nin üzerinde sağ kalımın ve cerrahi patolojik risk faktörlerin kötüleştiği ve cerrahi morbiditenin arttığı olarak öne sürüldü.

Yapılan birçok çalışmada tümör boyutunun cerrahi-patolojik risk faktörlerini belirlediği gösterildi (2-9). Buna karşın Rettenmeier ve ark. tümör boyutunun yüksek risk grubunu belirleyen cerrahi-patolojik risk faktörlerini göstermede yeterli olmadığını söylemektedir (10). Delgado ve ark. gross hastalığı ve para-aortik yayılımı olmayanlarda 20mm ve 30mm cut-off değerlerinin pelvik lenf nodu metastazını belirlemediğini saptadı (11).

Bu çalışmada erken evre serviks kanserinde tümör boyutunun cerrahi-patolojik risk faktörler üzerindeki etkisi değerlendirildi.

MATERYAL VE METOT

Kliniğimizde 1993-2007 tarihleri arasında evre IB1-IIA serviks kanseri nedeniyle tip III radikal histerektomi (RH) +/- bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) + bilateral pelvik ve para-aortik lenfadenektomi (BPPALND) yapılan hastaların dosyaları tarandı. Patoloji kaydı yeterli olan 232’sinin verileri değerlendirildi. Cerrahi patolojik bulguları iyileştirdiği düşünüldüğünden neoadjuvan kemoterapi uygulanmış olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi (14-16).

Hastalar tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (gerektiğinde intravenöz piyelogram) tetkikleri kullanılıp, genel anestezi altında muayene edilerek, FIGO sistemine göre klinik olarak evrelendirildi. Postoperatif dönemde yüksek risk taşıyanlara RT (adjuvant RT) verildi.

Tümör boyutu olarak genel anestezi altındaki muayenesinde tek düzlemde saptanan en uzun çap alındı. Tümör boyutuna göre hastalar, 20mm ve altı (Grup 1), 21-40mm arası (Grup 2) ve 41mm ve üstü (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Cerrahi-pato-

lojik faktörlerin tümör boyutuna göre değişimleri incelendi.

İstatistiksel değerlendirmede, oranlar için χ^2 testi ve ortalamalar için Anova Table testi kullanıldı ve $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 54.2 yıl (31-80) olup ortalama tümör boyutu 28.5mm’ydi (5-60). Tümör boyutu hastaların 86’sında (%37.9) ≤ 20 mm, 132’sinde (%56.9) 21-40mm ve 14’ünde > 40 mm’ydi. Hastaların 170’inde evre IB1, 14’ünde evre IB2 ve 48’inde II-A’ydi. 191 hastada patolojik tanı skuamöz hücreli kanserdi. Lenf nodu metastazı 79 hastada (%34.1), parametrial tutulum 39 hastada (%16.8), cerrahi sınırdaki tümör varlığı 24 hastada (%10.3), lenfovasküler alan invazyonu (lymphovascular space invasion [LVSI]) 134 hastada (%57.8) ve servikal stromal invazyon derinliğinin 1/2’den fazla olması 149 hastada (%64.2) saptandı. Cerrahi sonrası yüksek-riskli kabul edilen 153 hastaya (%65.9) adjuvant RT verildi. Çalışma grubunun klinik özellikleri ve cerrahi-patolojik bulgularla ilgili veriler Tablo 1’de gösterildi.

Yaş ve hücre tipi gruplar arası benzerdi. Oransal olarak tümör boyutu 20mm ve altında olanlarda adenokanser veya adenoskuamöz kanser daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.053$) (Tablo 2).

Stromal invazyon derinliği tümör boyutuyla artmaktaydı. Grup 1’de hastaların %48.8’inde invazyon derinliği 1/2’den fazlayken, bu oran Grup 2’de %72.7’ye ve Grup 3’de %78.6’ya çıkmaktaydı ($p=0.001$). Parametrial invazyon, cerrahi sınır tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu, over metastazı ve lenfovasküler alan invazyonu (lymphovascular space invasion [LVSI]) tümör boyutuyla değişmemekteydi. Ancak oransal olarak parametrium tutulumunun ve cerrahi sınır tutulumunun arttığı gözlemlendi (Tablo 3). LVSI 40mm’nin üzerinde daha azdı.

Çıkarılan lenf nodu sayısı üç grupta benzerdi. Para-aortik lenf nodu metastazı Grup 3’de belirgin şekilde artmaktaydı. Grup 1’de %5.8, Grup 2’de %3 olan para-aortik bölge tutulumu Grup 3’de %78.6’ydi ($p=0.012$). İzole para-aortik lenf nodu metastazı olan iki hastanın tümör boyutu 20mm’ydi. Grup 3’de pelvik lenf nodu metastaz oranı %57.1’di ve bu oran

Tablo 1—Olguların Karakteristik Özellikleri ve Cerrahi Patolojik Sonuçlar

Parametre		Ortalama (Aralık)/n (%)
Yaş		54.2 (31-80)
Tümör boyutu (mm)		28.5 (5-60)
Evre	IB1	170 (%73.3)
	IB2	14 (%6)
	IIA	48 (%20.7)
Patolojik tanı	Squamöz	191 (%82.3)
	Adenokanser	33 (%14.2)
	Adenosquamöz	8 (%3.4)
BSO	Yapılmamış	41 (%17.7)
	Yapılmış	191 (%82.3)
Parametrium infiltrasyonu	Negatif	193 (%83.2)
	Pozitif	39 (%16.8)
Cerrahi sınır pozitifliği	Negatif	208 (%89.7)
	Pozitif	24 (%10.3)
LVSI	Negatif	98 (%42.2)
	Pozitif	134 (%57.8)
Stromal invazyon	< 1/2	83 (%35.8)
	> 1/2	149 (%64.2)
Overian metastaz	Negatif	230 (%99.1)
	Pozitif	2 (%0.9)
Lenf nodu metastazı	Negatif	153 (%65.9)
	Pozitif	79 (%34.1)
Metastatik lenf nodu yeri	Pelvik	67 (%84.8)
	Para-aortik	2 (%2.5)
	Pelvik ve para-aortik	10 (%12.7)
Adjuvant RT	Almamış	79 (%34.1)
	Almış	153 (%65.9)

BSO: Bilateral salpingo-ooforektomi, LVSI: Lenfovasküler alan invazyonu,

Grup 1 için %27.9, Grup 2 için %34.1'di. Ancak bu farklılık anlamlı değildi ($p=0.118$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Serviks kanserinde cerrahi yapılmadan klinik evreye dayanarak hastalığın ne kadar yayıldığı kesin olarak söylenemez. Bundan dolayı klinik evreye göre planlanan tedavi kimi hastalarda yetersiz kalabilirken kimisinde gereksiz tedaviye neden olabilmektedir.

Bu çalışmada seçilen tümör boyutu stromal invazyon derinliğini ve para-aortik lenf nodu metastazını belirlemekteydi. Tümör boyutu ≥ 20 mm'de stromal invazyonun %50'den fazla olma oranı %48.8'ken bu oran 21-40mm'de %72.7 ve >40mm'de %78.6'ya çıkmaktaydı ($p=0.001$). Para-aortik lenf nodu metastaz

oranları sırasıyla %5.8, %3 ve %78.6'ydı ($p=0.012$). Pelvik lenf nodu tutulumu tümör boyutuna göre değişmemekteydi. Tümör boyutuyla yüksek-risk grubunu oluşturan faktörlerden parametrial invazyon ve cerrahi sınır tutulumu arasında istatistiksel ilişki yoktu. Ancak parametrial invazyonda daha belirgin olmakla beraber her iki pozitifliği tümör boyutuyla beraber artma eğilimi göstermekteydi. Parametrial invazyon tümör boyutu ≤ 20 mm, 21-40mm ve >40mm için sırasıyla %12.8, %17.4 ve %35.7'ydü ($p=0.100$).

Wagenaar ve ark. (evre I-IV) 40mm cut-off değerinin stromal invazyonun 10mm'den fazla olması (%19 vs %30, $p<0.01$) ve lenf nodu metastazı için (%10 vs %16, $p=0.01$) anlamlı olduğunu gösterdi (8). Kristensen ve ark.'nın çalışmasında (evre IB, skuamöz hücre-

Tablo 2—Gruplar arası yaş ve hücre tipi dağılımı

Tümör boyutu (mm)	Yaş	Hücre tipi	
		Skumöz	Diğerleri ¹
Grup 1	53.8 (31-76) median: 53.5	64 (%74.4)	22 (%25.6)
Grup 2	54.6 (31-80) median: 52.5	115 (%87.1)	17 (%12.9)
Grup 3	53.6 (33-73) median: 53	12 (%85.7)	2 (%14.3)
p	0.844	0.053	

¹Adenokanser veya adenoskuamöz kanser.**Tablo 3**—Parametrial İnvazyonun, Cerrahi Sınır Tutulumunun, LVSI, Stromal İnvazyon Derinliğinin ve Over Metastazının Tümör Boyutuyla Değişimi

Tümör boyutu (mm)	Pakametriyum invazyonu		Cerrahi sınır tutulumu		LVSI		Stromal invazyon		Over metastazı	
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	≤1/2 n (%)	>1/2 n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)
Grup 1	75 (87.2)	7 (12.8)	79 (91.9)	7 (8.1)	41 (47.7)	45 (52.3)	44 (51.2)	42 (48.8)	86 (100)	-
Grup 2	109 (88.6)	23 (17.4)	117 (88.6)	15 (11.4)	54 (40.9)	78 (59.1)	36 (27.3)	96 (72.7)	130 (98.5)	2 (1.5)
Grup 3	9 (64.3)	6 (35.7)	12 (85.7)	2 (14.3)	9 (64.3)	6 (35.7)	3 (21.4)	11 (78.6)	14 (100)	-

LVSI: Lenfovasküler alan invazyonu

Tablo 4—Lenf Nodu Metastazı ve Metastatik Lenf Nodu Yeri Açısından Tümör Boyutunun Önemi

Tümör boyutu (mm)	Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama (aralık)	Metastatik lenf nodu yeri			Pelvik lenf nodu metastazı		Para-aortik lenf nodu metastazı	
		P	PA	P-PA	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
Grup 1	52 (16-100) median:48	21 (80.8)	2 (7.7)	3 (11.5)	62 (72.1)	24 (27.9)	81 (94.2)	5 (5.8)
Grup 2	52.8 (16-113) median: 52	41 (91.1)	-	4 (8.9)	87 (65.9)	45 (34.1)	128 (97)	4 (3)
Grup 3	60.6 (25-102) median: 62.5	5 (62.5)	-	3 (37.5)	6 (42.9)	8 (57.1)	3 (21.4)	11 (78.6)
p	0.384		0.055		0.118		0.012	

P: Pelvik, PA: Para-aortik

li kanser) stromal invazyon derinliği tümör boyutuyla doğru orantılı olarak artmaktaydı (7). Stromal invazyon derinliğinin 10mm'den fazla olma oranı tümör boyutu <20mm olanlarda %17.2 (10/58), 20-39mm'de %50 (24/48) ve ≥40mm'de %84.2'ydi (16/19). Sevin ve ark. (evre I-II) tümör boyutu ≤10mm olanlarda %3.2 olan lenf nodu metastazının

11-20mm'de %11.5'e, 21-30mm'de %23.6'ya ve >30mm'de %31.5'e çıktığını gösterdi (p<0.001) (5). Aynı çalışmada benzer ilişki tümör volümüyle lenf nodu metastazı arasında da saptandı. Rutledge ve ark. RH uyguladıkları hasta grubunda evre IB1 (≤40mm) ile IB2 (>40mm) sonuçlarını karşılaştırdılar (2). Evre IB2'de lenf nodu pozitifliği (%27.9 vs %12.8,

p=0.023), parametrial invazyon (%23.3 vs %10.1, p=0.013), stromal invazyonun 2/3'den fazla olması (%69 vs %46.8, p=0.005) ve adjuvant RT alma olasılığı (%51.2 vs %36.7, p=0.04) daha yüksekti. Benzer bir çalışmada Finan ve ark. evre IB2'de IB'ye göre parametrial invazyonun (%29.2 vs %6.9, p=0.00002), stromal invazyon derinliğinin 15mm'den fazla olması (%77.1 vs %27.3, p=0.0001), cerrahi sınır pozitifliğinin (%12.8 vs %5.1, p=0.0121), lenf nodu pozitifliğinin (%43.8 vs %15.8, p=0.00005) ve adjuvant RT alma olasılığının (%72.3 vs %38.4, p=0.00003) daha yüksek olduğunu gösterdi (4). Ancak Finan ve ark.'nın çalışmasında, lenf nodu metastazını etkileyen faktörlerin multivariant analizinde tümör boyutunun değil, evrenin (≤ 40 mm vs > 40 mm) anlamlı olduğu saptandı. Horn ve ark. (evre IIA-IIB) tümör boyutu ≤ 40 mm olanlarda %42.4 olan pelvik lenf nodu metastazının, > 40 mm'de %60.2'ye çıktığını belirledi (p=0.006) (3).

Rettenmaier ve ark. (evre IB2) tümör boyutuyla cerrahi-patolojik risk faktörleri arasında ilişki olmadığını gösterdi (10). Ancak bu çalışmada hasta grubunu tümör boyutu ≥ 40 mm olanlar oluşturmaktaydı. Delgado ve ark.'nın Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (Gynecologic Oncology Group [GOG]) çalışmasında (evre IB, skuamöz hücreli kanser) gross hastalığı ve para-aortik yayılımı olmayanlarda 20mm ve 30mm cut-off değerlerinin pelvik lenf nodu metastazını belirlemede anlamlı olmadığını saptadı (11). Tümör boyutu ≤ 20 mm olanlarda pelvik lenf nodu metastazı %14.8, > 20 mm'de %19.9'du (p>0.05). Bu oranlar 30mm cut-off değeri için sırasıyla %15.4 ve %23'tü (p>0.05).

Yapılan çalışmaların çoğunda tümör boyutuyla cerrahi-patolojik risk faktörleri arasında korelasyon olduğu görülmektedir. Bu çalışmada RH öncesi tümör boyutunun yüksek risk grubunu belirleyen faktörlerden sadece para-aortik lenf nodu metastazını gösterdiği saptandı. Ayrıca tümör boyutu stromal invazyon derinliğini predikte etmekteydi. Para-aortik lenf nodu metastazının prognostik değeri düşünülecek olursa, teorik olarak tedavi öncesi tümör boyutunun rekürrens ve sağ kalım hakkında fikir verebileceği düşünülebilir. Ancak tedavinin doğrudan tümör boyutuna göre şekillendirmek için bu parametrenin rekürrens ve sağ kalım üzerinde bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 82:11-6.
2. Rutledge TL, Kamelle SA, Tilmanns TD, et al. A comparison of stage IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? *Gynecol Oncol* 2004; 95:70-6.
3. 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.
4. Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, et al. 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.
5. Sevin BU, Nadji M, Lampe B, et al. Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy. *Cancer* 1995; 76:1978-86.
6. 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.
7. 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.
8. Wagenaar HC, Trimboos JB, Postema S, et al. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:474-82.
9. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, Curry SL, Abt AB, Mortel R. Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:550-6.
10. Rettenmaier MA, Casanova DM, Micha JP, et al. Radical hysterectomy and tailored postoperative radiation therapy in the management of bulky stage 1B cervical cancer. *Cancer* 1989; 63:2220-3.
11. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989; 35:314-20.
12. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, et al. Results of a prospective trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 49 (2):156-165.
13. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67:61-9.
14. Serur E, Mathews RP, Gates J, Levine P, Maiman M, Remy JC. Neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 65:348-56.