



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE TEDAVİ EDİLEN SERVİKS KANSERLİ
HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK SONUÇLARI

Dr. Mercan ASLAN ÇALIŞ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Celalettin Ekrem TOK

MERSİN-2013

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca gsterdikleri bryk katkı ve yardımlardan dolayı tım değerli oğretim üyesi hocalarıma, birlikte çalıőtım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yardımını esirgemeyen hemőire ve sağlık personeline,

Varlığıyla ve neőesiyle hayatıma anlam katan kızım Nehir'e, desteğini eksik etmeyen eőime, canım aileme teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Mercan ASLAN ÇALIŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri	9
2.1.1. Human Papilloma Virüs Enfeksiyonu	10
2.1.2. Sigara	11
2.1.3. Cinsel İlişkiye Başlama Yaşı Ve Seksüel Partner Sayısı	12
2.1.4. Diğer Risk Faktörleri	12
2.2. Serviks Kanseri Patogenez	13
2.2.1. Skuamöz Hücreli Karsinom	14
2.2.2. Servikal Adenokanser	14
2.2.3. Diğer Serviks Kanseri Tipleri	15
2.3. Serviks Kanseri Yayılım Yolları	16
2.4. Klinik Bulgular	16
2.5. Serviks kanserinde Tanı yöntemleri	17
2.5.1. Jinekolojik Muayene	17
2.5.2. Servikal Sitoloji	18
2.5.3. Servikal Biyopsi ve Kolposkopi	18
2.5.4. Konizasyon	19
2.5.5. Radyolojik Bulgular	19
2.6. Serviks Kanseri Evrelemesi	20
2.7. Serviks Kanserinde Prognostik Faktörler	23
2.7.1. Evre	23
2.7.2. Lenfatik Yayılım	23
2.7.3. Tümör Çapı	24
2.7.4. Stromal İnvazyon Derinliği	24
2.7.5. Parametrial Yayılım	25

2.7.6. Lenfovasküler Alan İnvazyonu	25
2.7.7. Histolojik Tip	25
2.8. Serviks Kanseri Tedavisi	26
2.8.1. Serviks Kanserinde Fertilité Koruyucu Tedavi	27
2.8.2. Evre Ia Serviks Kanserinde Standard Tedavi Yönetimi	29
2.8.3. Evre Ib, Evre Ila Serviks Kanseri Tedavisi	30
2.8.4. Evre Iib, III, IVa Serviks Kanseri Tedavisi	32
2.8.5. Primer Cerrahi Tedavi Sonrası Adjuvan Tedavi	33
2.8.6. Rastlantısal Serviks Kanseri Saptanması Durumunda Tedavi Yönetimi	35
2.8.7. İleri evre Metastatik/Nüks Serviks Kanseri Tedavisi	37
2.8.8. Serviks Kanseri ve Gebelik	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	60
8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	74
9. ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	76
10. TABLOLAR DİZİNİ	77-78

ÖZET

Kliniğimizde Tedavi Edilen Serviks Kanseri Hastalarının Klinik Ve Patolojik Sonuçları

Bu çalışmada serviks kanseri hastalarında histopatolojik sonuçların serviks kanseri prognozunu nasıl etkilediği ve optimal tedavi seçeneklerinin belirlenmesi amaçlandı.

2007-2012 yılları arasında serviks kanseri tanısı alıp tedavi edilen ve düzenli takipleri olup dosyalarına ulaşılabilen 45 hastaya ait tıbbi veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, patolojik sonuçları ve tedavi yöntemleri irdelenerek gruplar kendi içinde değerlendirildi ve yaşam süreleri ve sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler irdelenerek gruplar karşılaştırıldı.

12 hastaya primer radikal cerrahi yapıldı, 5 hastaya primer kemoradyoterapi verildi, 28 hastaya radikal cerrahi tedavi sonrası adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi verildi. Hastaların ortanca takip süresi $42,2 \pm 21,6$ ay, tanı aldıklarındaki yaş ortalaması $49,3 \pm 12$ (17-82) olarak bulundu. Hastaların histopatolojik sonuçları incelendiğinde en sık gözlenen serviks kanseri tipinin skuamöz hücreli kanser tipi olduğu (29/43 %67) görüldü. Cerrahi-patolojik risk faktörlerinin pelvik lenf nodu tutulumuna etkisine ve sağkalım üzerine etkilerine bakıldı. Hastaların evrelerine göre, tedavi yöntemlerine göre, pelvik lenf nodu tutulumu varlığına göre, endometrial tutulum, parametrial tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler alan invazyonu, tümör boyutu gibi histopatolojik risk faktörleri ile gruplar arasında hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Histopatolojik verilerden endometrial tutulum, parametrial tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler alan invazyonu, tümör boyutu, sigara ile pelvik lenf nodu tutulumu etkisine bakıldı. Lenfovasküler alan invazyonu varlığı ve sigara öyküsü pelvik lenf nodu tutulumunu artırdığı gözlemlendi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,012$, $p=0,033$)

Bu çalışmada tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğü belirgin değildi. Serviks kanserinin optimal tedavisinde multimodal yaklaşımların karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: eş zamanlı kemoradyoterapi, lenfovasküler alan invazyonu, parametrial tutulum, pelvik lenf nodu tutulumu, serviks kanseri

ABSTRACT
**Clinical And Pathological Consequences of Cervical Cancer Patients
Treated In Our Clinic**

In this study, histopathologic results in patients with cervical cancer and how it affects the prognosis was to determine the optimal treatment options .

Between the years of 2007 to 2012 cervical cancer diagnosed, treated and followed up regularly and can be accessed files, medical data of 45 patients were evaluated retrospectively. Patient demographic characteristics, pathological results and methods of treatment were examined and evaluated in groups for their survival and prognostic factors on survival examines the groups were compared.

Primary radical surgery was performed in 12 patients, 5 patients were given primary chemoradiotherapy, 28 patients underwent radical surgery followed by adjuvant radiotherapy and / or chemotherapy. The median follow-up period of 42.2 ± 21.6 months, diagnosed at mean age 49.3 ± 12 (17-82). Patients histopathological examination results most often the observed the type of cervical cancer, squamous cell carcinoma type that (29/43 % 67) was observed. We examined surgical -pathological risk factors for pelvic lymph node involvement effect and impact on survival. Stage of cervical cancer patients, according to treatment, according to the pelvic lymph node involvement with risk faktors that presence of endometrial involvement, parametrial involvement, positive surgical margins, lymphovascular space invasion, tumor size; no statistically significant differences was between the progression-free survival and overall-survival terms. Histopathological data from the endometrial involvement, parametrial involvement, positive surgical margins, lymphovascular space invasion, tumor size, lymph node involvement and smoking effects were examined.

The presence of lymphovascular space invasion and history of smoking increases the pelvic lymph node involvement. It was found statistically significant. ($p = 0,012$, $p = 0,033$)In this study, it was not obvious superiority of treatment options together. The optimal treatment of cervical cancer compared to the studies of multimodal approach is needed.

Keywords: cervical cancer, chemoradiotherapy, lymphovascular space invasion, parametrial involvement, pelvic lymph node involvement

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser ülkemizde ve tüm dünyada önemi günden güne artan bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.¹ Dünyada olduğu gibi ülkemizde de servikovaginal smear (Papanicolaou's test-Pap test) ile yapılan taramalar sonucu olarak serviks kanserinin premalign evrede yakalanması nedeniyle invaziv serviks kanser sıklığı rölatif olarak azalmaktadır. Fakat invaziv serviks kanseri günümüzde hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.² Invaziv serviks kanseri tarama programlarının olmadığı ya da yapılmadığı ülkelerde görülmeye devam etmekte ve önemli bir morbidite, mortalite sebebi olmaktadır.³

20. yüzyılın başlarında invaziv serviks kanserinden ölümler önemli bir yer tutmaktaydı. 1920'li yıllarda Hinselman tarafından kolposkopinin, 1940'lı yıllarda Papanicolaou tarafından Pap smear taramasının girmesi ile erken tanı, tedavi ve invaziv hastalık oluşmadan hastaları yakalamak mümkün olmaya başlamıştır. Bu yöntemler sayesinde hem insidans hem mortalite oranları % 75'lere varan bir düşüş göstermiştir. Invaziv serviks karsinomu az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık gözükmetedir. Sağlık Bakanlığı Kanser Kayıt Merkezi 2010 yılı istatistiklerine göre ülkemizde kadınlarda görülen kanser türleri arasında onuncu sırada, jinekolojik kanserler içinde ise üçüncü sırada yer almaktadır.¹ ABD'de ise en yaygın 3. sıklıktaki kadın genital kanseri (uterin korpusu ve over kanserlerinden sonra) ve jinekolojik kanserler içinde 3. sıklıktaki ölüm nedenidir.² Erken evre serviks kanserinde güncel tedavi yaklaşımı cerrahidir. Lokal ileri evre olarak adlandırılan Evre IB2 ve IIA (Bulky)'da yüksek nüks oranları saptanmakta ve sağkalım oranları erken evrelere göre düşüş göstermektedir. Lokal ileri evre serviks kanseri için en uygun tedavi şekli henüz belirlenememiştir. Yalnız cerrahi uygulanan lokal ileri evre hastaların en az %30 nüks gözlenmekte ve 5 yıllık sağkalım oranları %30 ile %80 arasında değişmektedir. Evre IB1'e kadar olan hastalıkta ortalama sağkalım oranları % 90 ve üzerinde iken artan evrelere göre baktığımızda (Evre IB2, IIA, IIB, III ve IVA'da sırasıyla % 75, % 73, % 65, % 40 ve % 22) sağkalım oranlarında belirgin düşüş göstermekte ve bu durum açıkça lokal ileri

evrelerde yeni tedavi modalitelerinin araştırılması gereğini ortaya koymaktadır.^{3, 4, 5} Günümüzde lokal ileri evre serviks kanserlerinde güncel tedavi stratejileri; Primer kemoradyasyon, seçilmiş olgularda primer radikal histerektomi + kemoradyoterapi ve neoadjuvan kemoterapi (NAKT) + radikal histerektomi (RH) + endike durumlarda kemoradyoterapi şeklindedir.⁶ Bu tedavi modaliteleri ile ilgili olarak literatürde bildirilmiş oldukça farklı sağkalım oranları ve yine her birinin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajlara sahip olması, hasta ve hekim tercihinden etkilenebilir olmaları lokal ileri evre serviks kanserinin tedavisinde standardizasyon sağlanamamasına neden olmuştur.

Jinekolojik kanser yükünün hızlı artışı epidemiyolojik ve istatistiksel araştırma sonuçlarına göre sosyoekonomik bir sorun teşkil etmektedir. Gelecek yıllarda çok sayıdaki kanser hastasının tanısını koymak, tedavi etmek, palyatif ve terminal dönem bakım için yeterli ödenekleri temin etmek ülkemiz gibi gelişmekte olan birçok ülke için sorun olacaktır. Bu nedenle hastaların daha iyi seçilebilmesi, tanı ve tedavi girişimleri için etkin yöntemlerin geliştirilmesi birçok bakımdan önem kazanmaktadır.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmamızda kliniğimizde serviks kanseri nedeniyle tedavi edilmiş hastaların patolojik sonuçlarını ve klinik sonuçlarını irdeleyerek farklı modalitelerinin prognoza etkisini ortaya koymaya çalıştık.

Serviks kanseri nedeniyle 2007-2012 yılları arasında kliniğimize başvuran hastalardan düzenli takiplere gelen 45 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada gruplar kendi içinde değerlendirildi ve yaşam süreleri üzerine etkili prognostik faktörler belirlenerek, sağkalım açısından gruplar karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Serviks kanseri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de üçüncü sıklıkla görülen jinekolojik kanserdir ve jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin de üçüncü sıklıkla nedenidir.² 2013 yılında ABD'de yaklaşık olarak 12340 yeni serviks kanseri tanısı konacağı ve yaklaşık 4030 serviks kanseri hastasında ölüm gerçekleşeceği öngörülmektedir.² Serviks kanseri kadın popülasyonunda rastlanılan tüm kanser grupları arasında ise ABD' de en sık görülen 14. kanserken, Türkiye' de ise en sık görülen 10. kanserdir.¹ Dünya geneline bakıldığında 2008 yılındaki verilere göre 530.000 yeni serviks kanseri vakasının saptandığı ve 275.000 serviks kanseri hastasının da öldüğü bildirilmiştir.⁷ Gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen 10. sıklıkta görülen kanserken, gelişmemiş ülkelerde kadınlarda 2. sıklıkta görülen ve kansere bağlı ölümlerin de 2. sıklıktaki nedenidir.⁸ Ayrıca yeni kanser vakalarının %85 'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir.⁸ Dünya genelinde serviks kanserinin mortalitesi %52 'dir.⁸ Son 50 yıl içinde tarama programları ve HPV aşılmasının etkisiyle gelişmiş ülkelerde serviks kanserinin insidansında ve mortalitesinde %75 'lere varan azalma izlenmiştir.^{9, 10}

Serviks kanseri nedeniyle tanı alan kadınların çoğu 50 yaşından önce tanı almaktadır. 2006- 2010 yılları arasına bakıldığında ortalama tanı yaşı 49 'dur.¹¹ Fakat serviks kanseri ileri yaş kadınlarda da risk oluşturmakta ve hastalık ileri yaşlarda ikinci bir pik yapmakta ve hastaların %20 sinden fazlası 65 yaş üstü tanı almaktadır. 20 yaşın altında ise serviks kanseri görülme oranı nadirdir.¹²

Serviks kanseri erken evrede yakalanması durumunda 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında ortalama %91'dir. Lokal ileri evrede yakalanması durumunda ise ortalama %57 sağ kalım oranları vardır. Uzak organ metastazı olması durumunda ise sağ kalım oranları %16 'ya kadar düşmektedir.¹¹

Siyah ırkta insidans beyazlara göre daha yüksektir ve mortalite oranları siyahlarda beyazlara göre 2 kat daha fazladır (siyahlarda 100,000'de 4,3, beyazlarda 100,000'de 2.2).¹³

2.1.1. Human Papilloma Virüs Enfeksiyonu

HPV ile serviks kanseri arasında olası ilişkiyi irdeleyen sayısız araştırma yapılmıştır.^{14,15} HPV servikal neoplazi gelişmesinde merkezi bir önem kazanmakta ve servikal kanserli hastaların %99 'unda saptanmaktadır.¹⁶ HPV, çift sarmallı DNA virüsü olup günümüzde tanımlanmış 100'den fazla Human Papilloma Virüs (HPV) tipi mevcuttur. HPV virüsüne bakıldığında; 1. mukokutaneus grup, 2. epidermodisplazi grup ve 3. anogenital grup olarak üç ana başlık oluşturur. Anogenital bölgede hastalık oluşturan 40'dan fazla HPV tipi mevcuttur ve bunların yaklaşık 20 kadarı kanser oluşumunda rol oynar.¹⁷ Anogenital hastalıklara neden olan HPV'ler onkojenik özelliklerine göre 3 gruba ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Anogenital HPV Tiplerinin Onkojenik Özelliklerine Göre Dağılımları.

1. Onkojenik tipler	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
2. Olası onkojenik tipler	26, 53, 56
3. Non-onkojenik tipler	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Malign ve premalign serviks lezyonlarına bakıldığında bunların % 50'sında HPV tip 16 olduğu izlenmekte ve % 10-15'i HPV tip 18 enfeksiyonları ile ilişkili olduğu görülmektedir. HPV Tip 31 ve Tip 45 ilave edildiğinde servikal lezyonların % 70-80'inin bu dört tip ile oluştuğu görülmektedir. Geri kalan % 20-25'i ise diğer onkojenik tipler ile meydana gelir. Tüm dünya geneline bakıldığında hemen hemen en sık rastlanan HPV tipleri tip 16 ve 18'dir. Serviks kanserli hastaların neredeyse % 100'ü HPV enfeksiyonu bulguları taşımaktadır.¹⁸

Toplumdan topluma ve çeşitli çalışmadan çalışmaya fark göstermekle birlikte HPV enfeksiyon sıklığı % 2-44 arasında değişir.^{19,20} HPV enfeksiyonu 25 yaş öncesi ve 45-50 yaşlarında iki pik yapar. Enfeksiyonu sıklıkla geçici bir enfeksiyon olup erken yaşlarda enfekte olan olguların %50-90'ında

kendiliğinden iyileşir.²¹ HPV'nin karsinogenetik etkisi persiste eden enfeksiyonlar sonrasında ortaya çıkar.

Servikal tümör doku örneklerinden yapılan birçok çalışmada Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile % 75-100 oranında HPV Deoksiribonükleik Asit (DNA) izole edilmiştir.^{22,23}

HPV'ler ana olarak serviksin epitel hücrelerini infekte eder. HPV siklüsünü tamamlamak için keratinositin differansiasyon programına bağlıdır. Epitelin proliferatif bölümünde yer alan bazal keratinositler olgunlaştıkça suprabazal seviyelere ilerler.

En olgun keratinositler epitel yüzeyindeki nükleusu olmayan yassı epitelyum hücreleridir. Takiben bu hücreler epitel yüzeyinden atılır. HPV virionları özellikle transformasyon zonundaki epitelin bazal tabakasındaki keratinositleri infekte eder. Bu invazyon mikrotravma sonrasında görülebilir.

Yüksek riskli HPV'lerde bulunan E6 ve E7 proteinleri sırasıyla tümör supresör genleri olan p53 ve pRb'nin ürünlerini inaktive ederek böylece hücre büyüme regülasyonunu engelleyebilir. HPV'nin E6 ve E7 proteinlerine viral onkogenler denilir.

E6'nın p53'e bağlanması ile p53'ün hücre içinde degradasyonuna neden olur. Sadece yüksek-risk HPV-E6 p53'ün yıkımını sağlayabilir. Aynı şekilde sadece yüksek risk HPV-E7'nin Rb'ye bağlanması transkripsiyon regülasyonunda aksamaya ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur. E6 ve E7 hücre siklüsünü uzatarak ve DNA tamir mekanizmalarını bozarak genetik bozuklukların birikmesine neden olur. E6 ve E7'nin kombine etkisi sürdükçe siklüsün kontrol edilmediği ve proliferasyonun arttığı bir ortam oluşur.^{24,25,26} Böyle bir ortam mitotik olaylara ve mutasyonlara olanak sağlarken hücreyi de onkojenik transformasyona iter. E6 aynı zamanda telomerazı aktive eder ve hücrenin immortalizasyonunu, ölümsüzlüğünü sağlar. Servikal kanser gelişimi çok basamaklı ve uzun bir süreçtir.^{26, 27}

2.1.2. Sigara

Sigara dumanı içinde bulunan birçok karsinojenik maddeler pek çok nedenle kanser oluşumunda önemli rol oynar. En önemlilerinden biri de p53

geninin baskılanması, epitelin proliferasyonu ve neoanjiogenezin uyarılmasıdır. 28. Sigara ile ilişkili maddeler immün sistem üzerinde ve hücre DNA'sı ve apoptotik sistem üzerinden de malignite oluşumuna neden olur.^{29, 30} Yapılan bir çalışmada sigara ile preinvaziv ve invaziv serviks kanserleri arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiş ve serviks kanseri riskinin sigara içen kadınlarda 2 kat kadar arttığı saptanmış ve sigaranın, virusa karşı yanıt oluşturacak immun cevabı bozduğu, HPV enfeksiyonunun persistansını uzattığı ve servikal neoplazmların oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir.³¹

2.1.3. Cinsel İlişkiye Başlama Yaşı ve Seksüel Partner Sayısı

Partner sayısı, ilk ilişki yaşı ve partnerin HPV pozitif olması önemli risk faktörlerindedir. Cinsel ilişkiye başlama yaşı önemlidir. 18-20 yaş arası cinsel ilişkiye başlanması durumunda 1,5 kat risk artarken, 18 yaşın altında cinsel ilişkiye başlama durumunda risk 2 kat artmaktadır.³² Partner sayısı arttıkça risk artmakta partner sayısı 2 olması durumunda iki kat risk artışı izlenirken 6 ve daha fazla partner sayısı durumunda risk 3 kat artmaktadır.³²

2.1.4. Diğer Risk Faktörleri

Servikal HPV DNA'sı pozitif olan ve kombine oral kontraseptif (KOK) kullanan kadınlarda serviks kanseri riskine bakıldığında HPV pozitif ve hiçbir zaman KOK kullanmamış kadınlar ile karşılaştırılmış ve riskin 4 kattan fazla arttığı izlenmiştir.³³ Uzun süreli KOK kullanan ve halen kullanan kadınlarda, hem serviksin skuamöz hücreli karsinomu hem de adenokarsinom belirgin olarak artmış riskine sahiptir.³⁴

Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 12,531 servikal kanser olgusu değerlendirilmiş; bunlarda KOK kullanımına bakılmış ve 5 yıl, 5-9 yıl, 10 yıl ya da üzeri kullanımda riskin sırasıyla 1,1, 1,6 ve 2,2 kat arttığı bulunmuştur.³⁵

Zayıf bir immun sistem HIV enfeksiyonu veya ilaçların neden olduğu immun supresyon durumunda HPV enfeksiyonuna yatkınlık dolayısıyla da serviks kanseri riski artmaktadır.³⁶ HIV pozitif hastalarda, Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS) tanısı için, servikal kanser bir parametre olarak kullanılmaktadır. Hastaların sağkalım süresi kısa olduğundan sonuçlar

çelişkilidir. Ancak genel olarak immün yetmezlik, karsinojenik süreci hızlandırmaktadır.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklara bakıldığında International Agency for Research on Cancer (IARC) çalışmalarında chlamydia trachomatis ya da Herpes Simplex Virüs (HSV-2)'ye karşı antikorlar kişide varsa serviks kanseri riskinin bu kişilerde 2,1 kat arttığı bildirilmiştir.³⁷ Diğer bir çalışmada chlamydia trachomatis saptanan hastalarda skuamöz hücreli serviks kanseri için riskin 1,6 kat arttığı; serviks adenokarsinom ile arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.³⁸

Beslenmeyle olan ilişkisine bakıldığında Vitamin C, beta karoten ve folat eksikliği durumunda serviks kanseri ile ilişkili olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Vitamin C genel olarak epiteliyal dokuları karsinojenlere karşı korur. Bazı çalışmalarda, meyva ve sebze tüketimi ile birlikte C ve A vitamini, beta-alfa karoten, likopen, lutein/zikisantin ve kiyopitoksantin plazma düzeylerinin diyetle artması durumunda persiste HPV enfeksiyon oluşumunu önleyerek servikal lezyonların gelişimine engel olduğu bildirilmiştir.^{39, 40}

2.2. Serviks Kanseri Patogenez

Serviks kanserinin oluşmasına baktığımızda dört büyük basamakla oluştuğu izlenmektedir. İlk olarak onkojenik HPV virusünün tranformasyon zonunda metaplastik epitel enfeksiyonuyla başlar. HPV enfeksiyonu persiste hale gelir. Persiste viral enfeksiyon sonucu epitelde bir dizi prekanseroz lezyon oluşur. Bazal membran invazyonu ile birlikte kanser oluşumu başlamıştır. HPV enfeksiyonlarının çoğu geçmekte iken HPV enfeksiyonun persiste olması, servikal intarepitelyal neoplazilere geçiş ve sonunda kanser oluşumu yaklaşık 15 yılı alan bir süreçtir.

Dünya sağlık örgütü (WHO) serviks kanserlerini üç ana histolojik tip altında toplamışlardır (Tablo 2). Servikal malignitelerin % 70-80'i skuamöz hücreli kanserlerden oluşur.⁴¹ Geri kalan kısım adenokarsinomlar ve diğer karsinomlardır.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Serviks Uteri Kanseri Sınıflaması.

<p>1. Skuamöz kanserler</p> <ul style="list-style-type: none">- Mikroinvaziv skuamöz- invaziv skuamöz kanser- Verrüköz kanser- Kondilamatöz kanser <p>2. Adenokanser</p> <ul style="list-style-type: none">- Müsinöz adenokanser- Endometroid tip adenokanser- Clear cell kanser- Seröz adenokanser- Minimaldeviasyonlu adenokanser- Villoglandüler adenokanser- Mezonefrik kanser	<p>3. Diğer kanserler</p> <ul style="list-style-type: none">- Adenoskuamöz kanser- Camsı hücreli kanser- Küçük hücreli kanser- Adenoid kistik kanser- Mukoepidermoid kanser
---	---

2.2.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom en sık görülen servikal karsinomdur. Baskın olan hücre tipine göre sınıflandırılırlar. Hücre tiplerine göre: büyük hücreli non keratenize, büyük hücreli keratenize, küçük hücreli, verrüköz karsinom olmak üzere dört gruba ayrılırlar. Tümörlerin çoğu büyük hücreli nonkeratenize tiptir. Küçük hücreli karsinomun prognozu daha kötüdür. Skuamöz hücreli serviks kanseri her zaman transformasyon zonunda metaplazik olayların anormal gelişim göstermesi ile başlayan CIN I, CIN II, CIN III ve mikroinvaziv kanser gibi lezyonlar ile devam eden bir sürecin sonucunda meydana gelir. Diferansiyasyon derecelerine göre; de iyi, orta, kötü diferansiye olarak adlandırılır. Skuamöz hücreli serviks kanserlerinin ender bir formu olan verrüköz karsinom çok iyi diferansiyasyon gösteren yoğun keratinizasyonla birlikte serviksde büyük bulky tümör olarak kendini gösterir ve sıklıkla vulvada görülen dev kondilomlar ile karışır.

2.2.2. Servikal Adenokanser

Adenokarsinom serviksin glandüler elementlerinden gelişir. Adenokarsinom insidansı son yıllarda özellikle 35 yaşından genç bayanlarda artmaktadır.⁴² Servikal adenokanserlerin yaklaşık yarısı polipoid veya papiller çıkıntı yapar ve egzofitikken diğerleri serviksi diffuz olarak büyütür ya da ülser oluşturur. Olguların %15 kadarında endoservikal kanal içinde büyüdüğünden gözle görülmeyebilir. Gözle görülür bir lezyon olmasa bile lezyon serviksin derin

dokularına infiltre olabilir. En sık görülen tip endoservikal müsinöz tiptir ve olguların yaklaşık % 50'ni oluşturur.⁴³ Etyopatogenezine bakıldığında skuamöz hücreli kansere benzer. Skuamöz hücre kanserlerinde olduğu gibi servikal adenokanserlerin oluşumunda da HPV tip 16 ve 18'in önemli bir rol oynadığı bir çalışmada belirtilmiştir. Bu çalışmada servikal adenokanser olgularının % 82'sinde HPV tip 16 ve 18 saptanmıştır.⁴⁴ Aynı evrede ve aynı tümör büyüklüğü olan servikal adenokanserlerin prognozu, skuamöz kanserlere göre daha kötüdür.^{45,46} Adenokanserlerde prognozun kötü olması tümör grade ile ilişkili ve adenokanserlerin yerleşim bölgeleri nedeni ile bu tümörlerin klinik bulgu vermeden uzun süre sessiz kalarak serviks ileri derecede büyütüp (fıçı serviks) ve erken dönemde yakın ve uzak metastaz yapmaları nedeniyledir.⁴⁷ Bazı çalışmalarda ise prognoz yönünden serviks skuamöz kanserleri ile adenokanserleri arasında herhangi bir farkın olmadığını bildirmektedir.^{48,49} Serviks adenokanserlerinde prognozu etkileyen faktörlere baktığımızda; lenfatik yayılım, tümör büyüklüğü, evre ve lenfovasküler alan invazyonudur.^{50, 51} Tümör çapı 4 cm'den küçük ve lenf nodu metastazı olmayan vakaların 5 yıllık sağkalım % 80 ve % 77 olarak bulunurken 4 cm'den büyük tümörlerde ve nodal yayılım olanlarda aynı oranın % 41 ve % 8 olduğu saptandı.⁵⁰ Adenokanserlerin önemli bir farkı da skuamöz serviks kanserlerine göre daha sık over metastazı (% 5,3) yapmalarıdır.⁵¹ Tanı ve tedavi yöntemleri skuamöz kanserlerden farklı değildir.

2.2.3. Diğer Serviks Kanseri Tipleri

Küçük hücreli kanser serviks nöroendokrin karsinomu olarak isimlendirilir ve tüm serviks malignitelerinin % 5'inden azını oluşturur.⁵² Küçük hücreli serviks kanseri genel olarak kötü prognostik özellikler gösterir.⁵³ Cerrahi tedavi sonrası olguların yaklaşık yarısında pelvis dışı tümör metastazları olur. Nöroendokrin karsinomlarda tümör metastazlarının önemli bir bölümünün pelvis dışında görülmesi nedeni ile bu tümörlerde sistemik tedaviler önerilmektedir. Nöroendokrin karsinomlarda cerrahi sonrası sitotoksik tedavi uygulamalarının prognoza olumlu yönde etki ettiği saptanmıştır.⁵⁴

Metastatik tümörler, Lenfoma, melanoma ve nöroendokrin karsinomlar (karsinoid) gibi tipleri vardır. Servikse direkt metastaz yapan tümörler

endometrium, rektum ve mesanedir. Lenfatik ya da vasküler metastaz daha az görülür. Bu yolla olan metastazı endometrium, over, mide, meme, kolon, böbrek ve pankreas yapar. Sarkom, lenfoma, koriokarsinom ve melanoma çok nadirdir.

2.3. Serviks Kanseri Yayılım Yolları

Serviks kanseri komşuluk yolu ile direkt yayılım, lenfatik ve hematojen yayılım gösterir. Komşuluk yolu ile vajene, uterin corpusa, parametriumlara, peritoneal kaviteye, mesaneye ve rektuma yayılım gösterir. Direkt komşuluk yoluyla yayılım ile over metastazı nadirdir, skuamöz kanserlerde bu oran % 0,5 iken adenokanserlerde bu oran % 1,7 'ye çıkmaktadır.⁵⁵ Endoservikal serviks kanserinde sık görülen bir yayılım yeri endometrial kavitedir. Bazen endometrial yayılım çok belirgindir ve tümör bütün endometriumu kaplar. Skuamöz serviks kanserlerinin endometrial yayılımı oldukça nadirdir ve endometrial yayılım evreyi değiştirmez. Hematojen yayılım ise ancak ileri dönemlerde görülür. Bu yolla karaciğer, akciğer ve kemik metastazları bildirilmiştir, beyin metastazları ise nadirdir.^{56, 57} Peritoneal yayılım serviks kanserinde oldukça nadir görülen bir yayılım şeklidir.

Serviks kanserlerinde lenfatik yayılım en önemli prognostik faktörlerden biridir. En sık ve ilk yayılım görülen nodlar parametrial nodlardır. Parametrial nodal yayılım sonrasında paraservikal, obturator, hipogastrik, eksternal iliak ve sakral lenf nodlarına sırası ile yayılım meydana gelir. İlk yayılım görülen lenf nodları çoğu zaman obturator lenf nodlarıdır. Bu bölgelerden sonra ana iliak ve paraaortik nod gruplarına yayılım olur. Serviks kanserinde nodal yayılım basamak basamak olur. Esas olarak tümöre yakın nod grubuna yayılım olmadan bir üst gruba yayılım olmaz.

2.4. Klinik Bulgular

İnvaziv serviks kanserinin en sık görülen semptomu anormal vajinal kanamadır. Kanlı akıntı, lekelenme (spotting) tarzı kanama ve ciddi vajinal kanama ve postkoital kanama şeklinde olabilir. Vajinal akıntı da diğer

semptomlardandır. Sulu, mukoid, pürülan, kötü kokulu, sarı renkli seröz ve kaşıntı yapmayan bir akıntı izlenebilir.

İleri dönem serviks kanseri hastaları pelvik ağrı, fistül formasyonunun bir belirtisi olan vaginadan idrar ya da feçes gelmesi, halsizlik, kilo kaybı ve anemi, rektal kanama, hematüri, konstipasyon, dizüri, üremi-koma belirtileri ile gelebilir. Alt ekstremitelerde ödem ileri evrede venöz ve lenfatik tutulumla bağlı olarak izlenebilir.

2.5. Serviks Kanseri Tanı Yöntemleri

2.5.1. Jinekolojik Muayene

Fizik muayenede prelinik hastalıkta serviks normal görünümündedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte bulgular da belirmeye başlar. İnfiltratif kanser geliştiğinde serviksin büyümüş, düzgün olmadığı, sert ve fikse olduğu izlenir. Lezyon endofitik ya da ekzofitik olabilir. Endofitik büyümede serviks fıçı görünümünü alır. Ekzofitik büyümede ise serviks dokusu frajil, dokunmakla kanamalı ve karnabahar görünümündedir. Ülserleşme invaziv kanserin ilk bulgusu olabilir. Erken dönemde görülen değişiklikler genelde yüzeysel olupe ektropion veya kronik servisit gibi benign servikal hastalıklarla karışabilir. Hastalık ilerledikçe ülser derinleşir ve nekroz başlar, sonrasında vajinal forniksler tutulur. İnfiltrasyon devam ettikçe geniş parametrial tutulum ile sonlanır ve uterosakral ve kardinal ligament kalınlaşması ile serviks mobilizasyonunu kaybeder ve serviks fikse olur. Adenokarsinomların yaklaşık yarısı ekzofitik görünümdeyken, gerikalını diffuz genişlemiş serviks izlenimi veya ulsere görünümdeyken , %15 'inde endoservikal kanalda olduğundan servikste herhangi bir lezyon izlenemeyebilir

Hastaya yapılacak bimanuel muayene ile kadın genital sistemine ait ek patolojiler değerlendirilmelidir. Yüzeyden kabarık izlenen, frajil gözükten, kondiloma benzeyen ve şüphelenilen lezyonlardan biyopsi alınır. Bununla birlikte klinik evreleme için genel anestezi altında bimanuel ve rektovajinal muayene gereklidir. Çünkü servikal kanserde ayrıntılı muayene esnasında hasta çok ağrılı olabilmektedir. Muayenede vajen ve parametriumların atake olup

olmadığına bakılmalıdır. Muayene bulgularımız International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) kriterlerine göre değerlendirilip hastalığın klinik evrelemesi yapılmaktadır.

2.5.2. Servikal Sitoloji

Serviks kanserinin erken tanısında ve bu hastalıktan olan ölümlerin azaltılmasında kitle taramasının rolü büyüktür. Tarama programı yaygın şekilde uygulanan ülkelerde serviks kanseri preinvaziv dönemde saptanabilirken, gelişmekte olan ülkelerde invaziv kanser aşamasında tespit edilmektedir. Tarama programları ilk cinsel birleşme yaşından bağımsız olarak 21 yaşında başlanmalı, 21-30 yaşları arasında her iki yılda bir, 30 yaşın üzerinde ve daha önceki 3 taraması normal olan kadınlarda tarama sıklığı üç yılda bir olmalıdır. HIV enfeksiyonu olan, bağışıklık sistemi baskılanmış, intrauterin dönemde Diethylstilbesterol'e (DES) maruz kalmış, serviks kanseri ya da intraepitelyal neoplazi öyküsü olan kadınların belirtilenden daha sık taranması önerilir. Artmış riski olmayan kadınlarda 65-70 yaşına geldiklerinde veya benign endikasyonlarla histerektomi geçiren, yüksek gradeli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN II, III) öyküsü olmayan kadınlarda taramalara son verilebilir.⁵⁸

Ülkemizdeki duruma bakıldığında, sağlık bakanlığının serviks kanser taraması için önerilen pap smear sıklığı şu şekildedir. Taramada mutlak hedef 30-40 yaş grubundaki tüm kadınların en az 1 kez smear aldırmasıdır. Pap smear için başlangıç yaşı 30, tekrarlanma sıklığı ise 5 yılda birdir. Son iki testi negatif olan ve 65 yaş üzeri kadınlar için tarama kesilir. HIV enfeksiyonu olan, bağışıklık sistemi baskılanmış olanlarda ilk yıl 2 kez, sonuçları negatif ise yılda 1 kez alınmalıdır. Benign jinekolojik nedenlerle total histerektomi yapılmış olanlarda taramalara son verilebilir. CIN II ve CIN III nedeniyle histerektomize olgularda üç kez dökümante edilebilen, teknik yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sitoloji yokluğunda tarama kesilmelidir.⁵⁹

2.5.3. Servikal Biyopsi ve Kolposkopi

Görünen her şüpheli lezyondan biyopsi alınmalıdır. Görünen lezyonu olmayan fakat semptomatik anormal sitolojili kadınlara kolposkopi yapılmalıdır.

Kolposkopi ile ektoserviks ve endoserviksin bir kısmı değerlendirilir. Papanicolaou smear (PAP) anormalliğinde kolposkopi eşliğinde biyopsi ve endoservikal küretaj (ECC) bize tanı koyma olanağı sağlar. Eğer transformasyon zonu görülemiyor veya lezyon endoservikal kanal içine doğru uzanıyor ise kolposkopinin tatminkar olmadığı yetersiz kolposkopiden söz edilir. Tatminkâr olmayan kolposkopi varlığında, ECC materyalinde displazi olan olgularda, lezyon grade'i ile ilgili bir şüphe varsa ve kolposkopide alınan biyopsi mikroinvazyon gösteriyorsa konizasyon endikasyonu vardır.

Serviksteki çoğu benign lezyon kanser ile karışabilir. Servikal ektopion, akut veya kronik servisit, kondiloma akkümünata, servikal tüberküloz, seksüel geçişli hastalıklarla (sifiliz, granuloma inguinale, lenfgranuloma venerum, şankroid) sekonder ülserasyonlar, servikal gebelik abortusu, metastatik koryokarsinom veya diğer kanserler ve aktinomikoz veya şistozomiazis gibi nadir hastalıklar akılda tutulmalıdır. Histopatoloji bunların hepsini tamamen ekarte edebilmektedir.

2.5.4. Konizasyon

Diagnostik amaçla yapılan konizasyon çoğunlukla terapötik fayda sağlar. Soğuk konizasyon (cold knife, bistüri yardımıyla), sıcak konizasyon (elektrokoter ile), lazer konizasyon ve loop diametri (LEEP: Loop electrosurgical excision procedure) şeklinde yapılabilir. LEEP daha ucuz ve hastayı hastaneye yatırmaksızın yapılabildiği için daha çok tercih edilmektedir.

2.5.5. Radyolojik Bulgular

PA (postero-anterior) akciğer grafisi servikal kanserli tüm hastalar için gereklidir. İntravenöz Pyelografi (İVP) veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) ürogram üreteral obstrüksiyon, hidroüreter veya hidronefroz tanısı için uygulanmalıdır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), BT veya Pozitron Emisyon Tomografi (PET) taramalarından biri pelvik ve paraaortik alandaki nodal tutulumu ve diğer vücut bölgelerindeki metastaz varlığını araştırmak için gereklidir.

Bunlarla beraber hastanın değerlendirilmesinde kan biyokimyası, tam kan sayımı, tam idrar tahlili, gerekirse gaitada gizli kan (GGK), sistoskopi, rektosigmoidoskopi, gastroduodenoskopi ve baryumlu kolon grafisi yapılabilir.

2.6. Serviks Kanseri Evrelemesi

Serviks kanseri klinik olarak evrelenen bir karsinomdur. Hastanın anestezi altında rektovaginal muayene ile parametriumlar dikkatle değerlendirilmelidir. Genel anestezi altında birkaç hekimin muayene edebilme olanağının olması ve pelvik kasların gevşemesi nedeniyle hasta için ağrısız ve rahat bir muayene imkânı sağlaması açısından pelvik muayenenin anestezi altında olması önerilmektedir. Evreleme prosedürünün bir parçası olarak, bazı radyodiagnostik ve laboratuvar yöntemlerine de ihtiyaç vardır. Rutin kan sayımı, idrar analizi, kan kimyasal çalışmaları yapılmalı, Postero Anterior (PA) akciğer grafisi, Direkt Üriner Sistem (DÜS) grafisi, İVP, sistoskopi, rektosigmoidoskopi, gerekirse baryumlu kolon grafisi çektirilmelidir. BT, MRI, Lenfosintigrafi, venografi, anjiyografi, histereskopi, PET evreleme prosedürünün bir komponenti olarak önerilemez. BT, MRI daha geniş çaplı kullanılmakla birlikte standart evreleme prosedürlerinin içinde yeri yoktur.⁶⁰ FİGO kalsifikasyonunda cerrahi evreleme prosedürleri ve ilave radyolojik yöntemleri içermemekle birlikte ABD 'de BT, MRI, PET-CT ve cerrahi evreleme sıklıkla tedavi yönetimi için kullanılmaktadır.

Serviks kanserinin klinik muayene ile BT ve MRI sonuçlarının evreleme üzerindeki etkisini karşılaştırıldığı bir çalışmada % 67'si IIa ve daha erken, % 33 IIb ve daha ileri evredeki olguların sonuçlarından yola çıkılmış, görüntüleme yöntemlerinin klinik muayeneye üstünlüklerinin olmadığı sonucuna varmışlardır. 61. MRI'nin BT ve klinik değerlendirmeye göre parametrial yayılımı ve boyutu daha doğru saptadığı, MRI'nin tümör çapı, özellikle parametrial yayılım ve lenfatik metastaz değerlendirilmesinde BT ve klinik muayene sonuçlarından daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir. ^{62, 63} Son yıllarda özellikle lenfatik yayılım değerlendirilmesi için PET- Bilgisayarlı Tomografi (CT) görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Son yapılan bir çalışmada erken evre serviks kanserinde lenfatik yayılım değerlendirilmesinde %53- %73 duyarlılığı , % 90- 97 özgüllüğü

olduğu, ileri evre serviks kanserlerinde ise duyarlılığın %75 'e çıktığı, özğüllüğün ise %95 olduğu saptanmış. ⁶⁴

Birçok araştırmacı erken evrede sentinal lenf nodu incelemesini lenfadenektomiden koruyacağını veya kesinliği artıracacağını önermekle birlikte halen kesin bir sonuç verilmediği izlenmiş, buna benzer şekilde lokal invaziv serviks kanserinde tedavi öncesi yapılan paraaortik lenf nodu diseksiyonunun gerekliliği halen tartışılmaktadır.⁶⁵ Serviks kanserinin evrelemede lenfadenektomi laparoskopik olarak da yapılabilmektedir. Yetenekli ellerde pelvik ve paraaortik lenfadenektomi efektif olarak yapılabilmekte ve komplet cerrahi evreleme mümkün olmaktadır. Özellikle ileri evre hastalık düşünölen olgularda, tam bir tedavi planı yapmak için paraaortik lenf nodlarının durumunun bilinmesi, ışın tedavisi planı ve konkomitan kemoterapi için son derece önemlidir.

Ancak mevcut cerrahi evreleme prosedürlerinin morbiditesi yüksektir. Retroperitoneal yaklaşım ışın tedavisi komplikasyonlarını azaltmak için önerilmektedir. İleri evre hastalıkta nodal yayılımı saptamada laparoskopik evreleme bir alternatif olabilir.

İlk evreleme sistemi 1929 yılında League of Nations tarafından ortaya atılmış ve 1937, 1950 ve 1995 yılında revize edilmiştir. 1995'de FIGO, total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenf nodu örneklerini değerlendirerek, serviks kanseri dâhil tüm uterus kanserlerini; servikse sınırlılığı, uterin ve pelvik organlara uzanımı, pelvis dışına ve uzak alanlara yayılımına göre dört evreye ayırmıştır. FIGO-1995 serviks kanserlerinin cerrahi evrelemesi Tablo 3'te gösterilmiştir. ⁶⁶

1995 yılından bu yana geçerliliğini koruyan FIGO evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir (Tablo 4). ⁶⁷

Yeni sınıflamada Evre 0 (karsinoma in sitü) çıkartılmış, evre II iki alt gruba ayrılmıştır. Evre IIa1 klinik olarak görölebilen en büyük tümör çapı ≤ 4 cm iken evre IIa2 de ise klinik olarak görölebilen en büyük tümör çapı > 4 cm'dir.

Tablo 3. Serviks Kanserinin 1995-FİGO Evrelemesi.

FİGO EVRESİ	
O	Karsinoma in situ (preinvaziv karsinom)
I	Serviks kanseri uterusu sınırlı (uterus korpusu hariç)
1A1	Stromal invazyon ≤ 3 mm derinliğinde ≤ 7 mm genişliğinde
1A2	Stromal invazyon 3-5 mm arasında genişlik < 7 mm
1B	Makroskopik olarak görülebilen servikste sınırlı bütün lezyonlar
1B1	Klinik olarak görülebilen en büyük çapı ≤ 4 cm lezyonlar
1B2	Klinik olarak görülebilen en büyük çapı > 4 cm lezyonlar
II	Hastalık uterus dışında ancak pelvis yan duvarları ve vajen alt 1/3 tutulmamış
IIA	Sadece vajen tutulumu var, parametrial tutulum yok
IIB	Parametrial tutulum var ancak pelvis yan duvara uzanmıyor
III	Tümör alt 1/3 vajene veya pelvis yan duvarlara ulaşmış ve/veya hidronefroz veya nonfonksiyone böbreğe neden olmuş
IIIA	Tümör alt 1/3 vajene ulaşmış, parametrial tutulum varsa pelvis yan duvara ulaşmamış
IIIB	Tümör pelvis yan duvara tutmuş ve/veya hidronefroz ve/veya nonfonksiyone böbreğe neden olmuş
IV	Gerçek pelvis dışına yayılım. Tümör reproduktif organlar dışına çıkmıştır.
IVA	Tümör mesane ve/veya rektum mukozasına ulaşmış ve/veya gerçek pelvis dışına uzanmış
IVB	Uzak metastaz bulunması

Tablo 4. Serviks Kanserinin 2009-FİGO Evrelemesi.

FİGO EVRESİ	
I	Tümör tam olarak servikste sınırlı (corpus yayılımı ihmal edilebilir)
1A	Kanser yalnızca mikroskopik olarak tespit edilebilir, invazyon derinliği ≤ 5 mm ve genişliği ≤ 7 mm
1A1	Stromal invazyon ≤ 3 mm derinliğinde ≤ 7 mm genişliğinde
1A2	Stromal invazyon 3-5 mm arasında genişlik ≤ 7 mm
1B	Makroskopik olarak görülebilen servikste sınırlı lezyonlar veya mikroskopik olarak evre 1a dan büyük lezyonlar
1B1	Klinik olarak görülebilen en büyük çapı ≤ 4 cm lezyonlar
1B2	Klinik olarak görülebilen en büyük çapı > 4 cm lezyonlar
II	Hastalık uterus dışında ancak pelvis yan duvarları ve vajen alt 1/3 tutulmamış
IIA1	Parametrial invazyon yok 4cm veya daha küçük tümör
IIA2	Parametrial invazyon yok 4cm den büyük tümör
IIB	Parametrial tutulum var ancak pelvis yan duvara uzanmıyor
III	Tümör pelvis duvarı tutmuş ve/veya vajen alt kısmını tutmuş ve/veya hidronefroz veya non-fonksiyone böbrek
IIIA	Tümör alt 1/3 vajene ulaşmış, parametrial tutulum varsa pelvis yan duvara ulaşmamış
IIIB	Tümör pelvis yan duvara tutmuş ve/veya hidronefroz ve/veya nonfonksiyone böbreğe neden olmuş
IV	Gerçek pelvis dışına yayılım. Tümör reproduktif organlar dışına çıkmıştır.
IVA	Tümör mesane ve/veya rektum mukozasına ulaşmış ve/veya gerçek pelvis dışına uzanmış
IVB	Uzak metastaz bulunması

2.7. Serviks Kanserinde Prognostik Faktörler

İnvaziv serviks kanserlerinin prognozuna etki eden faktörleri kliniko-patolojik ve moleküler faktörler olarak iki başlık altında toplayabiliriz. Prognozu etkileyen faktörler Tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kliniko-Patolojik Prognostik Faktörler.

Evre
Lenfatik yayılım
Tümör büyüklüğü
Stromal invazyon derinliği
Parametrial yayılım
Lenfo-vasküler alan invazyonu
Histolojik tip

2.7.1. Evre

Evre ilerledikçe prognoz kötüleşir. Evre I serviks kanserinde tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım % 80 iken aynı oran evre IV kanserde % 10'lara inmektedir. Evre ilerledikçe bölgesel lenfatik metastaz dah sık gözlenir ve prognozu olumsuz yönde etkiler. Evre Ib tümörlerde nodal tutulumu bakıldığında %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 yayılım görülmektedir.⁶⁸

2.7.2. Lenfatik Yayılım

Lenfatik yayılım olasılığı tümör büyüklüğü, lenfovasküler alan invazyonu ve derin stromal invazyon gibi faktörlerden etkilenir.⁶⁹ Serviks kanserinde lenfatik yayılım sırayla olur. İlk olarak tümöre en yakın lenf nodlarına yayılım olur sonra sırası ile bir üst lenf nodu grubu tutulur. Ekstraperitoneal lenfadenektomi yapılan evre I-IV 266 serviks kanseri olgusunun alındığı bir çalışmada olguların yarısında lenfatik metastaz saptanmıştır. Lenfatik metastaz saptanan 133 olgunun % 65'inde sadece pelvik lenf nodları tutulumu izlenirken, % 33'ünde pelvik ve paraaortik nod pozitifliği ve % 1,5'inde sadece paraaortik nod pozitifliği saptanmıştır.⁷⁰

Serviks kanserinin klasik evrelemesinde lenfatik yayılım evreyi etkilemez fakat prognozu ve adjuvan tedavi kararını önemli oranda etkiler. Lenfatik yayılımı olan serviks kanseri olgularındaki 5 yıllık sağ kalım oranları yayılım olmayanlara göre daha düşük saptanmış lenfatik yayılım olmayan olguların sağkalım oranları %90 yayılım olanlarda ise % 50-60'lar civarında olduğu görülmektedir.^{71, 72}

2.7.3. Tümör Çapı

Lenfatik yayılımı olmayan ve tümör boyutuna göre <3 cm ve >3 cm olarak bakılan iki grubun nüks oranlarına bakılmış, <3 cm olan olguların %4'ünde, >3 cm olguların ise % 13'ünde tümör nüksleri görülmüştür. Bu bulgulara göre araştırmacılar aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bularak tümör büyüklüğünün yalnız başına prognozu olumsuz yönde etkilediği sonucuna varmışlardır.⁷³ Tümör büyüklüğü ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada 2 cm'den küçük tümörlerdeki 5 yıllık sağkalım oranlarını % 94 bulunurken 4 cm ve üzerindeki tümörlerde sağkalım oranlarının % 47 olduğu saptanmıştır.⁷⁴ Benzer şekilde bazı çalışmalarda da tümör hacminin de sağkalım oranlarını etkilediği ve bağımsız prognostik faktör olduğu irdelenmiş ve tümör volümü arttıkça sağkalım oranlarının azaldığı izlenmiştir.^{75, 76}

2.7.4. Stromal İnvazyon Derinliği

Serviks kanserinde tümörün invazyon derinliği arttıkça prognoz kötüleşir. Yapılan bir çalışmada yüzeysel stromal invazyonu olan olguların %10'unda, derin stromal invazyonu olan olguların ise %64'ünde lenfatik metastaz saptanmış ve bu ilişkinin lenfovasküler alan invazyonu ile de bağlantılı olduğu da bildirilmiştir.⁷⁷ Stromal invazyon derinliği arttıkça tümör nüks oranlarının arttığı ve sağkalım sürelerinin belirgin olarak azaldığı izlenmiştir.^{73,74} Olguların invazyon derinliklerine göre < 10 mm ve >10 mm stromal invazyon yapanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış; bu gruplarda tümör nüks oranlarına bakılmış. 10 mm'den az stromal invazyon yapan 119 olgunun % 4'ünde, 10 mm ve daha fazla invazyon yapan 77 olgunun ise % 13'ünde tümör nüksü saptanmış olup invazyon derinliğinin prognozu önemli oranda etkilediği sonucuna varılmıştır.⁷³

2.7.5. Parametrial Yayılım

Erken evre serviks kanserlerinde parametrial yayılım yaklaşık % 6-31'inde görülür. Tümör büyüklüğü arttıkça parametrial yayılım olasılığı artar ve parametrial yayılım lenfatik metastaz oranını artırır.^{78,79} Steed ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada evre Ia-Ib1 olguların % 5'inde parametrial yayılım olduğu ve bu olguların % 80'inde, parametrial yayılımı olmayan olguların ise % 10'unda lenfatik metastaz saptanmıştır.⁸⁰ Aynı çalışmada parametrial yayılım ile kanser nüksü arasında da bir ilişki bulunmuş ve parametrial yayılım olan olguların % 40'ında, yayılım olmayan olguların ise % 4'ünde tümör nüksü görülmüştür.

2.7.6. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Yapılan çalışmalarda Lenfovasküler Alan İnvazyonu (LVAİ)'nin serviks kanserinin prognozunu önemli oranda etkilediği saptanmıştır.⁸¹ Pelvik lenfatik yayılımın; LVAİ'ü olan serviks kanseri olgularının % 25'inde tespit edilirken, LVAİ'ü olmayan olguların ise % 8'inde tespit edilmiştir. Aynı çalışmada LVAİ olan olgularda hastalısız yaşam sürelerine bakıldığında, invazyon olmayan olgulara göre daha kısa olduğu saptanmıştır.⁸² Başka bir çalışmada pelvik lenfatik yayılımın LVAİ negatif olan serviks kanserli olguların % 4'ünde izlenirken, buna karşılık LVAİ pozitif olan olguların ise % 43'ünde pelvik lenfatik yayılım izlenmiştir.⁷⁷ Aynı zamanda LVAİ sayısı da lenfatik yayılım sıklığını etkiler.

2.7.7. Histolojik Tip

Servikal adenokanserlerin prognostik önemi konusunda bir fikir birliği yoktur. Fakat adenoskuamoz kanserlerin ve küçük hücreli serviks kanserlerinin prognozu skuamoz kanserlere göre daha kötüdür. Lenf nodu pozitif evre Ib-IIIB olgularını içeren bir çalışmada skuamoz olmayan serviks kanseri histolojisi varlığının bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır.⁸³ Küçük hücreli serviks kanseri, musinoz adenokarsinom, berrak hücreli serviks karsinomu, adenoskuamoz karsinom ve adenokarsinomların alt tiplerinin kötü prognostik faktör oldukları izlenmektedir.⁸⁴

Servikal kanserin histolojik alt grubu ile HPV tip arasında ilişki kuran çalışmalar da vardır. Bazı araştırmalarda HPV tip 18'in özellikle gençlerde servikal adenokanser ve adenoskuamoz kanser oluşumunda rol oynadığı saptanmıştır.⁸⁵ Rose ve ark.'larının yayınladıkları bir çalışmada HPV tip 18 ile ilgili serviks kanserinin 1,8 kat daha sık nüks ettiği bildirilmiştir.⁸⁶ Wright ve ark.'larının yaptıkları bir diğer çalışmada 5 yıllık sağkalım sürelerinin, tip 18/45 ile ilgili serviks kanseri olgularında tip 16/31/52'ye göre daha kısa olduğu gösterilmiştir.⁸⁷

2.8. Serviks Kanseri Tedavisi

Serviks kanseri tedavisi diğer malignitelerde olduğu gibi primer lezyonlar ve olası metastazların durumuna bakılarak bunların tedavilerini içermektedir. Primer tedavi cerrahi, kemoterapi veya kemoradyoterapiyi içermektedir. Primer tedavinin öncelikli olarak hastanın evresi ile ilgili olup hasta ile ilgili bazı özellikler ve hastanın genel durumu tedavi şeklini belirleyebilir. Erken evre serviks kanserleri cerrahi ve/ veya ışın tedavisi ile tedavi edilebilir. European Society for Medical Oncology (ESMO) grubunun 2013'te yayınladığı genel tedavi şeması Tablo 6' da izlenmektedir.⁸⁸

Tablo 6. İnvaziv Serviks Kanserinde Genel Tedavi Şeması (2013 European Society For Medical Oncology).

Evre	Tedavi	Karşılaşılan Sorun
IA1	Konizasyon veya basihisterektomi± salpingo-ooferektomi ve(LVAİ'u pozitif ise) PLND	Konservatif cerrahi
IA2	Konizasyon /radikal trakelektomi veya modifiye radikal histerektomi ve PLND	Risf faktörleri pozitif hastalarda (LVAİ, G3, Pozitif Cerrahi Sınır, Lenf Nodu Tutulumu) Adjuvan KT/RT
IB1, IIA	Radikal histerektomi ve PLND	Risf faktörleri pozitif hastalarda (LVAİ, G3, Pozitif Cerrahi Sınır, Lenf Nodu Tutulumu) Adjuvan KT/RT
IB2, IIB-IV	Kombine KT/RT cisplatin içerikli	Büyük bulky tümörlerde NAKT sonrasında KT/RT

2.8.1. Serviks Kanserinde Fertilitte Koruyucu Tedavi

NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) 2012' de düzenlediği en son panelde serviks kanserinin evrelerine göre tedavi yönetimi yayınlamıştır. Buna göre Evre Ia tümörlerin fertilitte koruyucu tedavi şeması Tablo 7.de gösterildiği gibi önerilmiştir. ⁸⁹

Tablo 7. Erken Evre Serviks Kanserlerinde Fertilitte Koruyucu Cerrahi Tedavi Yönetimi. ⁸⁹

EVRE	FERTİLİTE KORUYUCU PRIMER TEDAVİ
EVRE IA1 Lenfovaskuler alan invazyonu negatif	Konizasyon -Alınan lezyon fragmante olmamalı -En az 3 mmlik negatif cerrahi sınır olmalı -Pozitif cerrahi sınır varlığında konizasyonu tekrarla veya trakelektomi
EVRE IA1 Lenfovaskuler alan invazyonu pozitif	Konizasyon +BPLND -Alınan lezyon fragmante olmamalı -En az 3 mmlik negatif cerrahi sınır olmalı Radikal trakelektomi+ BPLND± paraaortik lenf nodu diseksiyonu
EVRE IA2	Konizasyon +BPLND -Alınan lezyon fragmante olmamalı -En az 3 mmlik negatif cerrahi sınır olmalı Radikal trakelektomi+ BPLND± paraaortik lenf nodu diseksiyonu
EVRE IB1(2 cmin altındaki tümörlerde)	Radikal trakelektomi+ BPLND± paraaortik lenf nodu diseksiyonu

Evre Ia1 tümörlerin tedavisi konizasyon sonuçlarına ve hastanın fertilitte arzusuna göre değişmektedir. Lenfovaskuler alan invazyonu olan hastalarda pelvik nodal yayılım riski artmaktadır. Fertilitte arzusu olan hastalarda cerrahi sınır temiz ise ve lenfovaskuler alan invazyonu negatif ise konizasyon yeterli tedavi olarak önerilmiştir. Pozitif cerrahi sınır varlığında konizasyonun tekrarlanması veya radikal trakelektomi önerilmiştir. Lenfovaskuler alan invazyonu mevcut olan Evre Ia1 hastalarda konizasyon veya radikal trakelektomiye ilaveten pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmiştir; radikal

trakelektomi esnasında paraaortik lenf nodu diseksiyonu da eklenebileceği önerilmiştir.⁸⁹

Hastanın fertilitésinin tamamlanmasını takiben özellikle kronik HPV enfeksiyonu olan veya takiplerinde anormal Pap smear sonuçları olan veya hastanın tamamlayıcı operasyon istemesi durumunda histerektomi uygulanabileceği önerilmiştir.⁸⁹

Konizasyon, yapılan çalışmalarda fertilité arzusu olan evre IA1 mikrovaziv serviks kanserli olgularda; gerekli şartlar sağlanmışsa (lenfovasküler invazyon (LVAI) yok, cerrahi sınırlar temiz) tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul görmektedir.^{90,91} Wright ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evre IA1 serviks kanseri nedeniyle konizasyon veya basit histerektomi uygulanan 1409 hastanın 5 yıllık sağkalımları benzer olarak bildirilmiştir (% 98'e karşılık % 99).⁹² Fagotti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, evre IA2-IB1 arasında olan ve 2 cm'den küçük tümör çapı olan 17 hastaya fertilité arzusu nedeniyle konizasyon ve LND yapılmış, median olarak 16 ay (8-101 ay) izlenmiş. Çalışma sonucunda hiçbir hastada rekürrens saptanmamıştır.⁹³ Evre IA1 hastalarda, LVAI yok ise, lenf nodu metastazı riski % 1'in altında olduğundan, bu hastalarda LND önerilmemektedir.⁹⁴

Radikal trakelektomi özellikle son yıllarda özellikle FIGO evre IA2, IB1 ve LVAI bulunan IA1 hastalarda, fertilitéyi koruma arzusu varsa, popülerlik kazanan bir yaklaşım halini almıştır.⁹⁵ Bu operasyon vajinal veya abdominal yoldan yapılabilmektedir. Amaç, kanseröz serviksle birlikte parametrijal doku ve vajenin bir kısmının eksizyonudur. Trakelektomiye ek olarak, operasyonda lenf nodu diseksiyonu ve servikal serklaj da yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada erken evre serviks kanseri nedeniyle fertilité arzusu olan hastalara radikal trakelektomi uygulanmış; 5 yıl boyunca gebelik oranlarının %52.8 olduğu, kanser rekürrensının nadir görüldüğü fakat düşük hızlarının yüksek olduğu izlenmiş.⁹⁶ Bu operasyon sonrasında başarılı gebelik sonuçları bildiren diğer çalışmalar da yayınlanmıştır.^{97, 98}

Evre Ia1 tümörlerde LVAI varsa ve Evre 1a2, Evre1b1 olgularda pelvik nodal yayılım belirgin olarak artması nedeniyle fertilité koruyucu cerrahiye lenfadenektomi mutlaka eklenmelidir.⁸⁹

Evre 1b1 tümörlerde fertilitte koruyucu cerrahi ancak 2 cm altındaki lenf nodu diseksiyonu olan hastalara önerilmekte ve radikal trakektomiye ilaveten pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmalı operasyona paraaortik lenf nodu diseksiyonu da eklenebileceği önerilmektedir. ⁸⁹ Evre 1b1 hastalarda yapılan bir çalışmada radikal trakektomi ile radikal histerektomi olan hastalar karşılaştırılmış ve 4 yıllık izlemlerinde benzer sonuçlar izlenmiştir. ⁹⁹

2.8.2. Evre Ia Serviks Kanseri Standard Tedavi Yönetimi

NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) 2012' de düzenlediği en son panelde serviks kanserinin evrelerine göre tedavi planı yönetimi yayınlamıştır. Buna göre Evre Ia tümörlerin fertilitte koruyucu olmayan tedavi yönetimi Tablo 8.de gösterildiği gibi önerilmiştir. ⁸⁹

Tablo 8. Evre 1A Serviks Kanseri Hastalarında Tedavi Yönetimi.⁸⁹

Evre		Biyopsi sonuçları	Primer tedavi
Evre 1a1 LVAI(-)	konizasyon	Cerrahi sınır temiz opere edilemeyen hastalar	Gözlem
		Cerrahi sınır temiz opere edilebilecek hastalar	Ekstrafasiyal histerektomi
		Dizplazi içeren veya kansere dokusu içeren Pozitif cerrahi sınırı varlığı	Ekstrafasiyal histerektomi veya Radikal histerektomi+ BPLND
Evre 1a1 LVAI(+) Evre 1a2			Radikal histerektomi+ BPLND± paraaortik lenf nodu diseksiyonu Veya Opere edilemeyen hastalarda Pelvik RT+ brakiterapi

Buckley ve ark.'nın yaptığı çalışmada Ia2 tümörlerde özellikle LVAİ olan grupta lenfatik yayılım olasılığı % 7'lere ve tümör nüks oranları % 5,6'lara yükseldiğinden bu grupta tip II-III histerektomi ve lenfadenektomi standart tedavi olarak önerilmiştir. ¹⁰⁰ Suri ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada Leep ve soğuk konizasyon gibi geniş eksizyonel biyopsiler ile Ia2 tanısı koyulan olguların radikal histerektomi (RH) sonuçları irdelenmiş ve eksizyonel cerrahi sonrası

cerrahi sınırdaki tümör saptanan olgulara bakıldığında hastaların % 80'inde radikal histerektomide rezidüel hastalık saptanmıştır.¹⁰¹

2.8.3.Evre Ib, Evre Ila Serviks Kanseri Tedavisi

NCCN 2012' de düzenlediği en son panelde serviks kanserinin evrelerine göre tedavi planı yönetimi yayınlamıştır. Buna göre Evre Ib1, Ib2, Ila1, Ila2 tümörlerin tedavi yönetimi Tablo 9.de gösterildiği gibi önerilmiştir.⁸⁹

Tablo 9. Evre Ib1, Ib2, Ila1, Ila2 Serviks Kanseri Hastalarında Tedavi Yönetimi.⁸⁹

EVRE	TEDAVİ YÖNETİMİ
Evre Ib1 Evre Ila1	Radikal histerektomi+ BPLND± paraaortik lenf nodu diseksiyonu
	Opere edilemeyen hastalarda Pelvik RT+ brakiterapi±cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi
Evre Ib2 Evre Ila2	Pelvik RT+ brakiterapi+cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi
	Radikal histerektomi+ BPLND± paraaortik lenf nodu diseksiyonu
	Pelvik RT+ brakiterapi+cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi sonrası histerektomi

Radikal histerektomi, uterus ile parametrial dokuların (kardinal, uterosakral, round ve broad ligament) ve vajenin üst 1/2 veya 1/3'ünün birlikte tek parça halinde eksizyonudur. İlk radikal abdominal histerektomi (RAH) Clark tarafından 1895 yılında uygulanmıştır. 1912'de Wertheim tarafından bildirilen 500 vakalık bir radikal histerektomi serisinde, 5 yıllık sağkalım % 70 iken cerrahi mortalitenin % 19 oluşu bu operasyonun o zamanlar yaygınlaşmasını önlemiştir. İlerleyen yıllarda tıptaki gelişmeler sayesinde İngiltere'den Bonney (1932) ve Amerika'dan Meigs (1951), bu operasyon sonrasında % 50-80'lik sağkalım ve daha düşük cerrahi mortalite bildirmişler ve bu sayede, erken evre serviks kanserinde cerrahi tedavi, o zamanlar popüler olan radyoterapiye (RT) göre daha çok tercih edilen seçim haline gelmiştir. Radikal (Tip 3) histerektomide, uterosakral ve kardinal ligamentler mümkün olduğu kadar geniş eksize edilirler.Burada vajenin üst yarısı eksize edilmekte, uterin arter internal iliak arterden ayrıldığı yerden kesilmektedir. Wertheim'ın orijinal operasyonunda ise,

uterosakral ve kardinal ligamentlerin yaklaşık yarısı eksize edilmekte, uterin arter üreteri çaprazladığı bölgede kesilmekte ve daha az vajen dokusu eksize edilmektedir. Bu operasyon modifiye radikal (Tip 2) histerektomi olarak adlandırılmaktadır. Burada uterin arterin üreteral dalına zarar verilmediğinden üreterlerin vaskülarizasyonunun daha az bozulduğu düşünülmektedir Evre IB ve IIA serviks kanserli hastalarda tip 2 ve tip 3 RH'ilerin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, rekürrens, mortalite, 5 yıllık genel sağkalım, ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım (HS) oranları birbirine çok yakın olarak bulunmuş, bununla birlikte tip 2 RH yapılan hasta grubunda operasyonun daha kısa sürdüğü ve geç ürolojik morbiditelerin daha az görüldüğü bildirilmiştir.¹⁰²

Evre 1b ve Ila olguları tedavisi cerrahi, radyoterapi, kemoradyoterapi olabilir. Fertilite koruyucu cerrahi ancak Evre Ib1 de 2 cmin altındaki olgulara önerilmektedir. NCCN panel üyeleri Evre Ib1 ve Evre Ila1 hastalara kemoradyoterapiden ziyade cerrahi tedaviyi önermekte, kemoradyoterapiyi özellikle yapılan randomize çalışmalara paralel olarak Evre Ib2 ve Evre Ila2 hastalar için önermekte cerrahi tedaviyi daha az önermektedir.⁸⁹ Evre Ib2 ve Evre Ila2 hastalar için bazı panel üyeleri öncelikli olarak pelvik nodal yayılıma bakılması (radyolojik veya cerrahi olarak) negatif olması durumunda radikal histerektomi yapılması, pozitif lenf nodu tutulumu durumunda histerektomiden vazgeçilip kemoradyasyon tedavisi verilmesini önermiştir. European Society for Medical Oncology (ESMO) grubunun 2013'te yayınladığı Tablo 6' da gösterildiği tedavi şemasına göre Evre 1b1 ve Ila olgularında uygulanan standart tedavi şekli radikal histerektomi olması önerilmiş, risk faktörlerinin pozitif olması durumunda adjuvan tedavi önermiştir.⁸⁸

NCCN 2012 panelinde Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisinin yapılan çalışmalarda erken evre serviks kanseri tümörlerinde pelvik lenfadenektomi ihtiyacını azaltabileceğinden faydalı olabileceği yönünde bulgular olduğunu belirtmişler.^{103,104} SLN tümör hücrelerinin diğer lenf nodlarına ilerlemeden önce bir veya birkaç lenf noduna metastaz yapması prensibine dayanan bir girişimdir. SLN'nin belirlenebilmesi için peritümöral alana teknesyum - 99m (Tc-99m) kolloid gibi radyoaktif işaretli bir madde ve lymphazurin gibi bir boya verilmektedir. SLN'nin frozen incelemesinde metastaz yoksa daha geniş lenfatik

diseksiyona gerek kalmamaktadır. Bu şekilde SLN örnekleme ile operasyon süresi kısaltılabilmekte, lenf nodu diseksiyonuna bağlı morbidite azalmakta, mikrometastazlar daha yüksek güvenilirlik ile tespit edilebilmektedir.¹⁰⁵

Hauspy ve arkadaşları tarafından yaklaşık 800 olgu ile yapılan bir çalışmada, SLN biyopsisindeki yanlış negatiflik oranının az olduğu (161 lenf nodu metastazında 13 yanlış negatif) bildirilmiştir.¹⁰⁶ Bu çalışmada, her iki hemipelviste ayrı olarak en az bir SLN bulunması gerektiği, eğer bulunamazsa veya makroskopik olarak büyümüş bir lenf nodunun gözlenmesi halinde total lenfatik diseksiyon yapılması önerilmiştir. Diaz ve ark.'ları tarafından yapılan prospektif, randomize olmayan bir çalışmada da, erken evre (FIGO IA1- IIA) serviks kanserli hastalarda intraoperatif boya ve Tc-99m enjeksiyonu ile yapılan SLN tespiti < % 95 (77/81) olarak bildirilmiştir.¹⁰⁷ NCCN 2012 panel üyeleri SLN biyopsisinin rutin uygulama için hala yeterli düzeyde bilgiye sahip olunmadığını belirtmişlerdir.⁸⁹

Evre Ib ve Ila hastalarında cerrahiye uygun olmayan hastalar için diğer bir tedavi seçeneği olarak pelvik radyoterapi + brakiterapi veya ikisine ilaveten cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi önerilmektedir.⁸⁹ Klinik çalışmalar yetersiz olup panel üyelerince fikir ayrılığına neden olan durum ise evre Ib ve Ila tümörlerin tedavisinde diğer bir seçenek de primer kemoradyasyonu takiben adjuvan yapılan histerektomidir. Radyoterapiyi takiben yapılan adjuvan cerrahinin pelvik kontrolü artırdığını göstermesine rağmen, toplam sağkalımı değiştirmedeği ve özellikle morbitideyi artırdığı izlenmiştir.¹⁰⁸ Son yıllarda yapılan bir çalışmada evre Ib2 ve Ila tümörlerde kemoradyoterapiyi takiben cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastalara bakıldığında; toplam sağkalımlarının benzer olduğu fakat klinik veya radyolojik olarak tedaviye yanıtta anlamlı bir fark izlenmemiş.¹⁰⁹ Yapılan diğer çalışmalarda sağkalımı azaltmadığı ve hatta morbitideyi artırdığı izlenmiş.^{110,111}

2.8.4. Evre IIb, III, IVa Serviks Kanseri Tedavisi

Evre IIb den evre IVa'ya kadar olan hastaları lokal ileri evre serviks kanseri olarak değerlendirilir. Fakat son zamanlarda onkologlardan bazıları Evre Ib2 ve Ila2 yi de bu gruba katmaktadır.

Tablo 10. Evre IIb, III, IVa Serviks Kanseri Tedavi Yönetimi. ⁸⁹

Evre	Yapılacak işlemler	Primer tedavi	
Evre Ib2,IIa2 IIb, IIIa , IIIb, IVa	Radyolojik görüntüleme	Negatif adenopati	Pelvik RT+ cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi+ brakiterapi
		Positif adenopati	Biyopsi düşün
	Cerrahi evreleme(ektraperitoneal veya laporoskopik lenf nodu diseksiyonu)	Negatif adenopati	Pelvik RT+ cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi+ brakiterapi
		Positif adenopati	Tablo 11. daki gibi yönetimi izle

Radyolojik görüntüleme çalışmaları (PET-CT içermeli) Ib2 ve daha ileri evre hastalıklarda önerilmektedir. MR endoserviks dışına yayılımı göstermesi açısından faydalıdır. Radyolojik olarak şüphede kalınan olgularda iğne biyopsisi önerilebilir. Cerrahi evreleme ektraperitoneal veya laporoskopik yaklaşımla yapılabilir. ⁸⁹

Cerrahi evreleme uygulanan hastalarda lenf nodu tutulumu yoksa veya sadece pelvik bölgede lenf nodu tutulumu varsa tedavi olarak pelvik RT+ cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi + brakiterapi alması birçok çalışmada önerilmiş ve NCCN panel üyeleri bu konuda tek fikir birliğine varmışlardır. ⁸⁹ Kemoterapinin radyoterapi tedavisi esnasında haftalık cisplatin verilerek veya radyoterapi tedavisi esnasında 3-4 haftada bir cisplatin + 5-FU kombinasyonu şeklinde eşzamanlı verilmesi önerilmektedir. ⁸⁹

2.8.5. Primer Cerrahi Tedavi Sonrası Adjuvan Tedavi

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda patolojik bulgulara göre adjuvan tedavi yönetimi NCCN 2012' de düzenlediği en son panelde Tablo 11' de gösterildiği gibi önerilmiştir ⁸⁹

Tablo 11. Cerrahi Uygulanan Serviks Kanserli Hastaların Adjuvan Tedavi Yönetimi.⁸⁹

Patolojik Bulgular	Adjuvan Tedavi				
Lenf nodu tutulumu yok	Takip				
	Pelvik RT (büyük primer tümör, derin stromal invazyon, LVAİ varlığı gibi risk faktörleri olan hastalarda)				
	Pelvik RT + cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi				
-Pelvik lenf nodu tutulumu (+) -Pozitif cerrahi sınır varlığı -pozitif parametrium	Pelvik RT + cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi ± brakiterapi				
Paraaortik lenf nodu tutulumu (+)	Akciğer BT Veya PET-CT Çek	Uzak metastaz yok	Paraaortik lenf nodunu içeren genişletilmiş RT+ cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi+ pelvik RT ± brakiterapi		
		Uzak metastaz var	Biyopsi al	Negatif	Paraaortik lenf nodunu içeren genişletilmiş RT+ cisplatin içerikli eş zamanlı kemoterapi+ pelvik RT ± brakiterapi
				Pozitif	Sistemik eş zamanlı kemoterapi ± radyoterapi

Adjuvan tedavi seçeneği hastanın evresine ve patolojik bulgulara göre değişmektedir. Takip evre Ia2, Ib1 veya IIa1 hastalarda lenf nodu tutulumu yoksa ve risk faktörleri yoksa önerilmektedir. Fakat hastada patolojik risk faktörleri varsa pelvik radyoterapi özellikle önerilmekte ve eş zamanlı cisplatin içerikli kemoterapi eklenmesi önerilmektedir.^{89,112- 115}

Histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan ve lenf nodu tutulumu olmayan Evre 1b hastaların test edildiği randomize GOG 92 çalışmasında adjuvan RT alan ve almayan iki grup karşılaştırılmış. Pelvik lenf nodu tutulumu olan ve cerrahi sınırdaki tümör olanlar çalışmaya dâhil edilmemiş. 1) 1/3 'den fazla stromal invazyon varlığı, 2) LVAİ olması, 3) 4 cm'den büyük tümör varlığı parametrelerinden 2 ve daha fazlasını içeren grub orta dereceli risk grubu olarak kabul edilmiş. 2 yılın sonunda adjuvan RT alan grubun % 88'inde nüks saptanmadığı, adjuvan tedavi almayan grupta ise %79 'unda nüks

saptanmadığı izlenmiş. ^{K116} Bu hastaların 12 yıllık uzun dönem takiplerinde adjuvan RT alan grubun hastaliksız sağ kalım oranlarının arttığı, toplam sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir. ⁴ Orta risk grubundaki hastalar için olan eş zamanlı kemoradyoterapi tedavisinin etkinliğini araştıran GOG 263 çalışması halen devam etmektedir.

Pelvik lenf nodu pozitifliği, pozitif cerrahi sınır varlığı, parametriumların tutulması yüksek riskli gruba girmekte ve bunlara cisplatin içerikli eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmekte ve brakiterapi eklenebileceği önerilmektedir. ¹¹⁶ Brakiterapi özellikle pozitif vajen tutulumunda önerilmektedir. Eş zamanlı kemoradyoterapi özellikle erken evre serviks kanserli hastaların yüksek riskli olanlarında toplam sağ kalımlarını belirgin olarak artırmıştır. ¹¹⁶ Intergrup 0107 çalışmasında Evre Ia2, Ib, IIa serviks kanserli cerrahi tedavi uygulanan hastaların pozitif lenf nodu varlığında, pozitif cerrahi sınır varlığında, mikroskopik parametrial tutulum gösterdiğinde adjuvan tedavi olarak cisplatin ve 5-FU içeren eşzamanlı kemoradyoterapinin istatistiksel olarak önemli derecede yararlı olduğu saptanmıştır. ¹¹⁶

Primer cerrahi tedaviyi takiben uzak metastaz olup olmadığını irdelemek amacıyla akciğer BT veya PET-CT çekilebilir. Uzak organ metastazı saptanan olgularda şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Uzak organ metastazı saptanmayan olgulara pelvik ve paraaortik bölgeyi içeren kemoradyoterapi planlanmalı ve brakiterapinin de eşlik edebileceği önerilmektedir. ⁸⁹ Uzak organ metastazı saptanan olgulara tedavi sistemik kemoterapi şeklinde olmalı, bireyselleştirilmiş RT de beraberinde eklenebilir. ^{89, 117}

2.8.6. Rastlantısal Serviks Kanseri Saptanması Durumunda Tedavi Yönetimi

Ekstrafasial histerektomi sonrasında bazen rastlantısal olarak serviks kanseri saptanabilir. Rastlantısal olarak bulunan serviks kanseri hastaları için belirleyici bir tedavi yönetimini içeren çalışma yoktur. Rastlantısal olarak saptanan serviks kanserinde tedavi yönetimi NCCN 2012' de düzenlediği en son panelde Tablo 12' de gösterildiği gibi önerilmiştir. ⁸⁹

Tablo 12. Rastlantısal Olarak Bulunan Serviks Kanseri Hastaları İçin Tedavi Yönetimi.⁸⁹

Evre	Tahliller	Belirlenen durum	Primer tedavi		
Evre 1a1	Patolojik sonuçları incele	LVAİ Yok	Takip		
Evre 1a1(LVAİ mevcut) Evre 1a2 ve üstü hastalık	Kan sayımı Böbrek fonksiyon testleri Karaciğer fonksiyon testleri PA akciğer grafisi BT veya PET-CT MR	Cerrahi sınır temiz Radyolojik bulgular temiz	Pelvik RT+brakiterapi±eşzamanlı cisplatin içerikli kemoterapi		
			Parametrektomi+üst vajenektomi+PLND±paraaortik LND	Lenf nodları negatif	Gözlem veya büyük tümörlerde LVAİ olanlarda büyük tümörlerde pelvik RT+ brakiterapi
		Lenf nodları pozitif veya pozitif cerrahi sınır Pozitif parametrium		Pelvik RT+ paraaortik lenf nodu pozitif ise burayı içerecek şekilde RT+eşzamanlı cisplatin içerikli kemoterapi ±brakiterapi(vajinal tutulum varlığında)	
		Cerrahi sınırda tümör Radyolojik saptanan rezidüel hastalık	Radyolojik olarak nodal tutulum izlenmemiş		
Radyolojik olarak nodal tutulum izlenmiş	Büyük lenf nodlarına küçültücü cerrahi uygulama		Pelvik RT+ paraaortik lenf nodu pozitif ise burayı içerecek şekilde RT+eşzamanlı cisplatin içerikli kemoterapi ±brakiterapi(vajinal tutulum varlığında)		

Bu hastalarda iyi bir anamnez alınmalı, iyi bir fizik muayene yapılmalı, rutin kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmalı, akciğer grafisi, BT, PET-CT, özellikle rezidüel doku açısından MR çekilmelidir. 1b1 ve daha düşük evreler için radyolojik çalışmalar isteğe bağlı olarak çekilebilir. Takip LVAİ olmayan evre 1a1 hastalar için uygundur. Panel üyeleri LVAİ olan 1a1 hastalar, 1a2 ve daha üst evredeki hastalar için en uygun tedavi yönetiminin cerrahi sınırdaki tümör varlığına göre belirlenmesini önermişlerdir.⁸⁹ Cerrahi sınırda tümör mevcutsa, radyolojik incelemelerde nodal tutulum izlenmemişse pelvik RT yapılmasını, eşzamanlı cisplatin içerikli kemoterapi verilmesini, pozitif cerrahi vajinal tutulum varlığındaki bireylere brakiterapi verilebileceğini önermişlerdir.⁸⁹ Cerrahi sınırda tümör yoksa ve radyolojik olarak bulgu saptanmamış evre 1a2 ve daha üst evre serviks kanserleri için 2 farklı tedavi seçeneği seçilebilir. 1) pelvik RT + brakiterapi ± cisplatin içerikli eşzamanlı

kemoterapi, 2) parametrektomi + üst vajenektomi + PLND ± paraaortik LND. Lenf nodu negatif gelen hastalarda takip edilebilir. Fakat derin stromal invazyon varlığında, LVAİ varlığında, büyük tümör varlığında uygun tedavi pelvik RT ± brakiterapidir.^{115,89} Cisplatin içerikli eşzamanlı kemoradyoterapi özellikle büyük reziduel hastalık, pozitif radyolojik bulgular, lenf nod veya parametrium pozitifliği, pozitif cerrahi sınır olan hastalarda uygun tedavi seçeneğidir, brakiterapi vajinal tutulumu olan olgulara ilave olarak verilmesi önerilmektedir.⁸⁹

2.8.7. İleri Evre Metastatik /Nüks Serviks Kanseri Tedavisi

İleri evre metastatik serviks kanserlerinde kemoterapinin rolü, yaşam kalitesini artırmak, palyatif tedavi sağlamak ve semptomları azaltmaya yöneliktir. Kemoterapinin tedavi yanıtları pek umut verici değildir.^{118, 119} Cisplatin en çok kabul gören citotoksik tek ajan tedavisi olup metastatik ve nüks etmiş serviks kanserlerinde yaşam sürelerinde yaklaşık 7 ay gibi bir süre etkilemektedir. Klinik çalışmalarda cisplatin-paklitaksel ve cisplatin –topotekan kombinasyon tedavileri karşılaştırılmış, sadece bir çalışmada tek ajan cisplatinine göre cisplatin-topotekan kombinasyonunun toplam sağkalımı artırdığı izlenilmiştir.¹²⁰ Son yıllarda yapılan cisplatin ile kombine kemoterapileri karşılaştırılan faz III bir çalışmada cisplatin-paklitaksel, cisplatin-topotekan, cisplatin-gemsitabin, cisplatin-vinorelbine tedavilerine bakıldığında toplam sağkalım açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık izlenmemiş, fakat cisplatin-paklitaksel tedavisine yanıtların daha iyi olduğu izlenmiştir.¹²¹ Faz II çalışmaları cisplatin-paklitaksel kombinasyonunun daha aktif bir rejim olduğunu, daha az toksik olduğunu göstermesine rağmen randomize çalışmalarda kanıtlanmamıştır.¹²²

2.8.8. Serviks Kanseri ve Gebelik

Serviks kanseri gebe kadınlarda rastlanılan en sık jinekolojik kanserdir, gebe kadınların çoğu evre 1 serviks kanseridir.¹²³⁻¹²⁶ Gebelik ve serviks kanseri zor bir konudur ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Gebe kadın bir karar vermek durumundadır, ya bebeğin fetal maturasyonu sağlanana kadar tedaviyi ertelemeli, ya da hastalığın evresine göre acil tedavisini yapmak durumundadır.^{124,127} Tedaviyi fetal maturasyon sağlanana kadar beklemesi

durumunda sezaryen ile doğum tercih edilmelidir. ^{126,128,129} Erken evre serviks kanseri olup fetal maturasyonu bekleyen ve sezaryen ile doğum yapan hastalarda, sezaryen esnasında radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Erken evre serviks kanserinde vajinal yolla radikal trakelektomi yapılan ve başarı sonuçlar elde edilen çalışmalar mevcuttur. ^{130,-133} Gebeliğin erken dönemlerinde 1. trimesterde serviks kanseri saptanmış ve ileri evre serviks kanseri mevcudiyetinde eksternal verilen radyoterapiyi takiben gebelik abortla sonuçlandıktan sonra vajinal yolla brakiterapi de verilebilmektedir. Gebelik süresince serviks kanserinin evresini ilertliğini gösteren herhangi bir veri yoktur. Gebelik serviks kanserine olumsuz bir etki yapmamasına rağmen en uygun tedavi ve zaman açısından fikir birliği yoktur. Sonuç olarak hastanın mevcut klinik evresine, gebelik haftasına, hastanın isteğine bağlı olarak tedavi seçenekleri değişmekte; tedavi seçenekleri cerrahi onkolog, medikal onkolog, neonatal uzmanı, perinatalog ve hasta ile beraber görüşülüp multidisipliner yaklaşım gerektiren bir durumdur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında serviks kanseri nedeniyle 2007-2012 yılları arasında kliniğimize başvuran hastalardan düzenli takiplere gelen 45 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar ilk iki yıl üç ayda, takiben beşinci yıla kadar altı ayda ve daha sonra yılda bir defa olmak üzere rekto-vajinal pelvik muayene, pap-smear testi, tüm abdominal ultrasonografi, tam kan sayımı ve kan biyokimya testleriyle takip edildi. Takibe düzenli gelmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmıştır.

Hastaların demografik özellikleri, patolojik sonuçları ve tedavi yöntemleri irdelenerek gruplar kendi içinde değerlendirildi ve yaşam süreleri ve sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler irdelenerek gruplar karşılaştırıldı

12 hastaya primer radikal cerrahi yapıldı,5 hastaya primer kemoradyoterapi verildi, 28 hastaya radikal cerrahi tedavi sonrası adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi verildi. İlk tedaviden nükse kadar geçen süre hastaliksız sağkalım(HS), takip edilen ve son görülen tarihe kadar olan süre toplam sağkalım (TS) olarak değerlendirildi.

Cerrahi-patolojik risk faktörlerinin pelvik lenf nodu tutulumuna etkisine ve sağkalım üzerine etkilerine bakıldı. Hastaların evrelerine göre, tedavi yöntemlerine göre, pelvik lenf nodu tutulumu varlığına göre, endometrial tutulum, parametrial tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler alan invazyonu, tümör boyutu gibi histopatolojik risk faktörleri ile gruplar arasında HS ve TS açısından değerlendirildi.

Histopatolojik verilerden endometrial tutulum, parametrial tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler alan invazyonu, tümör boyutu, sigara ile pelvik lenf nodu tutulumu etkisine bakıldı.

Çalışmada hastaların klinik evrelerine ve tedavi yöntemlerine göre kendi içinde değerlendirildi ve yaşam süreleri üzerine etkili prognostik faktörler belirlenerek, sağkalım açısından gruplar karşılaştırıldı.

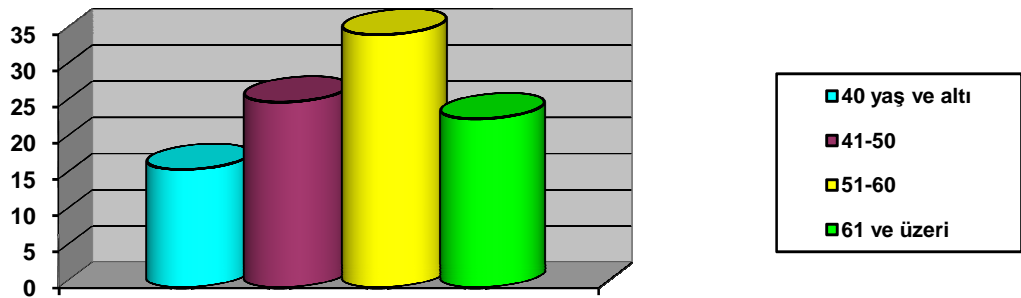
İstatistiksel Yöntem: Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiş ve normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Tanıdaki yaş, gravida, ilk koit yaşı, hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım süreleri bakımından bazı parametreler için gruplar arası farklılıkları test ederken Student t testi ve One Way ANOVA testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Mean rank, medyan, % 25 ve 75 yüzdeler kullanılmıştır Homojenlik kontrolleri Levene testi ile yapılmıştır. Sürekli ölçümler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için Pearson ki-kare, Likelihood ratio ki-kare ve Fisher exact kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada toplam 45 hasta incelenmiştir. Serviks kanseri nedeniyle takip edilen hastaların yaş ortalaması $52,5 \pm 11,8$ (26-85) yıldır. Hastaların tanı aldıklarındaki yaş ortalaması $49,3 \pm 12$ (17-82) olarak bulundu. (Tablo 13). Bu hastaların %58,2 si 51 yaş üzerinde olduğu izlendi. En sık yaş aralığı 51-60 olarak bulundu. (Şekil 1) Tanı anındaki yaşlara bakıldığında en genç serviks kanseri hastasına 17 yaşında tanı konduğu, en yaşlı hastaya ise 82 yaşında tanı konduğu izlendi. Hastaların gebelik sayısı (gravida) ortalaması $5,26 \pm 3$ (0-12) olarak bulundu. En erken ilk koit yaşı 13, ortalama ilk koit yaşı $18,14 \pm 3,2$ (13-27) olarak bulundu. (Tablo 13). Serviks kanseri hastalarının partner sayısı ortalaması $1,14 \pm 0,4$ (0-3) iken eşlerinin partner sayısı en fazla 15 olarak izlendi ve ortalama $2,17 \pm 2,8$ (0-15) arasında bulundu. (Tablo 13)

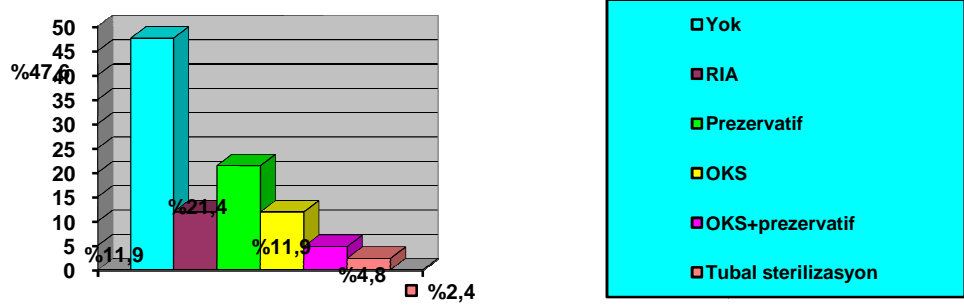
Tablo 13. Hastaların Demografik Dağılımları.

Parametre	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviasyon
Yaş(yıl)	26	85	52,51	11,805
Tanıdaki Yaşı(yıl)	17	82	49,33	12,136
Gravida	0	12	5,26	3,085
Parite	0	10	4,10	2,593
İlk Koit Yaşı	13	27	18,14	3,295
Partner Sayısı	0	3	1,14	,472
Eşinin Partner Sayısı	0	15	2,17	2,853

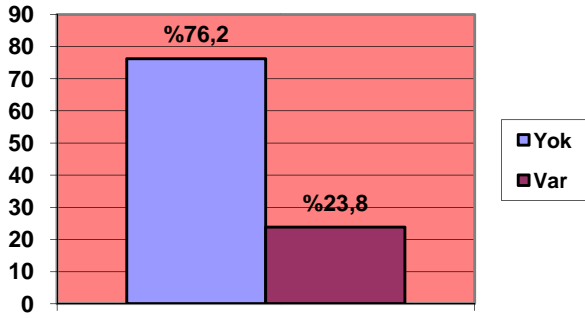


Şekil 1. Hastaların Yaş Dağılımı.

Hastaların %47,6 'sının herhangi bir korunma yöntemi kullanmadığı izlendi. En sık kullanılan korunma yöntemi prezervatif (%21,4) olarak bulundu. (Şekil 2). Hastaların %23,82' inin öykülerinde sigara kullanımı mevcuttu.(Şekil 3)

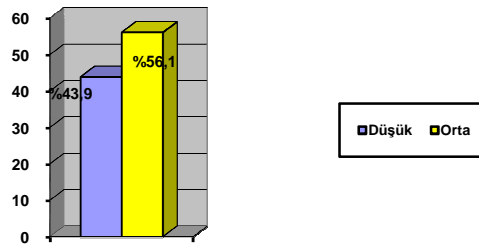


Şekil 2. Hastaların Korunma Yöntemi Kullanım Yüzdeleri.



Şekil 3. Hastaların Sigara Kullanımı Yüzdeleri.

Hastaların sosyoekonomik düzeylerine bakıldığında hiçbir hastanın yüksek sosyoekonomik düzeyde olmadığı; hastaların %56,1 'inin orta düzey, hastaların % 43,9 'unun düşük düzeyde olduğu izlendi.(Şekil 4)



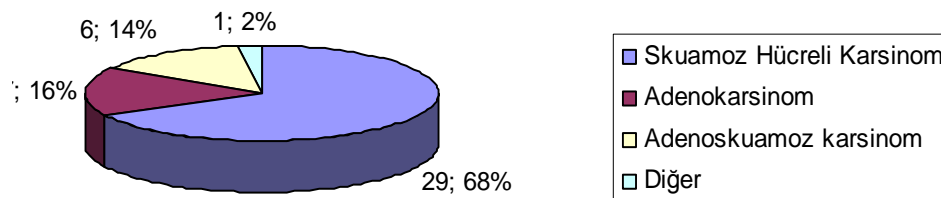
Şekil 4. Hastaların Sosyo-Ekonomik Düzeyleri.

Hastaların geliş şikâyetleri incelendiğinde hastaların birden fazla belirtilerinin olduğu izlendi. En sık belirti ise anormal vajinal kanama olarak bulundu.(42/45, %93). En sık anormal vajinal kanamanın postkoital kanama olduğu izlendi.(15/31, %33,3). Postkoital kanamanın; menapoz öncesi hastalardaki anormal vajinal kanamaların %48,3 (15/31)'ünü oluşturduğu izlendi. Tüm belirtilerde anormal vajinal kanamadan sonraki en sık belirti kötü kokulu akıntı(26/45, %57,7) olarak bulundu.(Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların Belirtileri.

Belirtiler	Sayı	% n/Toplam Hasta	% n/Anormal Vajinal Kanamalı Hastalar
Anormal vajinal kanamalar	42	93,3	
Postkoital Kanama	15	33,3	35,7
Menometroraji	12	26,6	28,5
Postmenapozal Kanama	11	24,4	26,1
Menoraji	4	8,8	9,5
Kötü Kokulu Akıntı	26	57,7	
Kasık Ağrısı ve/veya Bel Ağrısı	17	37,7	

Hastaların histopatolojik sonuçları incelendiğinde en sık gözlenen serviks kanseri tipinin skuamöz hücreli kanser tipi olduğu(29/43 %67), bunu sıklık sırasına göre adenokarsinomların(7/43 %16) ve adenoskuamöz(6/43 %14) kanserlerinin takip ettiği izlendi.(Şekil 5).



Şekil 5. Hastalardaki Serviks Kanserin Tipleri.

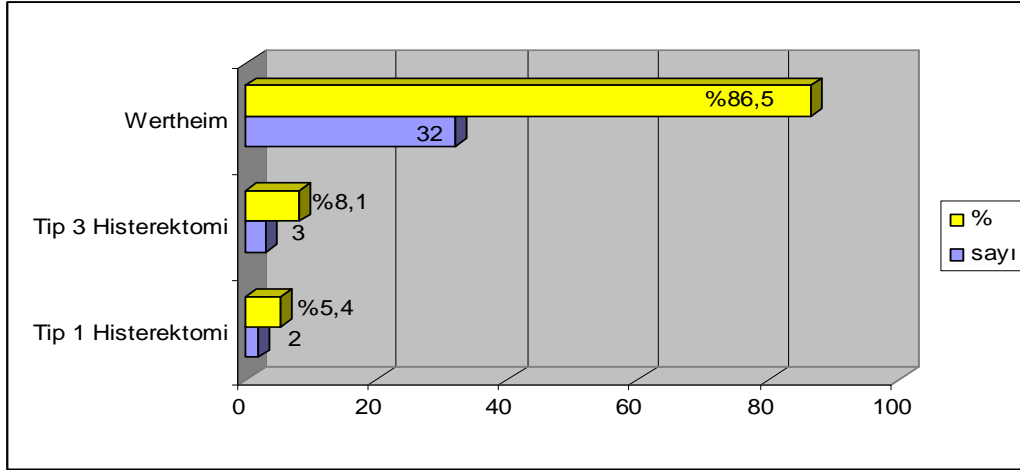
Kanser türü ile yaş, gravida ve ilk koit yaşı arasındaki farklılıklar incelendiğinde adenokarsinom tipinin daha genç yaşta görüldüğü bu kanser

tipinde medyan yaşın; 45 olduğu bulundu. Skuamöz kanser tipinin medyan yaşının 53 olduğu, adenoskuamöz karsinomların ise daha ileri yaşlarda median yaşının 58,5 olduğu izlendi. Kanseri tipleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0,054$). Sadece gravida bakımından kanser türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi($p=0,002$). Gravida bakımından kanser tipleri incelendiğinde, adenoskuamöz karsinom grubundaki gravida ölçüm medyan değerleri 7,5 (4-11) adenokarsinom grubundaki gravida ölçüm medyan değerinden 2(0-4) daha yüksek bulunmuştur ($p= 0,003$). Ayrıca skuamöz hücreli karsinom grubundaki ortalama gravida değerleri 4,5(4-7) de adenokarsinom grubundaki ortalama gravida değerlerinden daha yüksek olduğu gözlenmektedir(**$p=0,002$**). Hastaların ilk cinsel ilişki yaşı ile kanser türleri arasındaki farklılıklar incelendiğinde adenoskuamöz karsinomlu hastaların daha erken yaşta cinsel ilişkiye başladığı medyan yaş;15,5(14-23), adenokarsinomların medyan yaşının 20(16-24), skuamöz karsinomlu hastaların ise medyan yaşının 18(13-27) olduğu izlendi. Kanseri türleri ile ilk cinsel ilişkiye başlama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi($p=0,410$). (Tablo 15)

Tablo 15.Kanseri Türü İle Yaş, Gravida Ve İlk Koit Yaşı Arasındaki Farklılıklar.

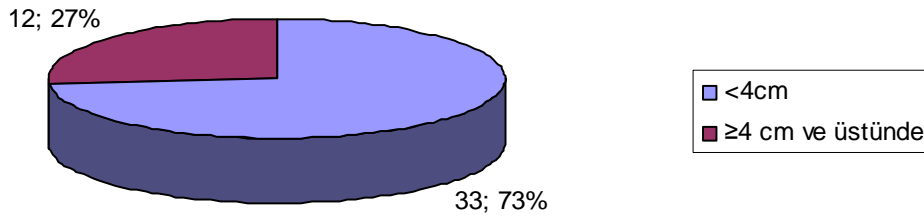
	Adenokarsinom (n=7)			Adenoskuamöz karsinom (n=6)			Skuamöz hücreli karsinom (n=29)			p
	Min-Max	Mean rank	Medyan [% 25-75 yüzdelikler]	Min-Max	Mean rank	Medyan [% 25-75 yüzdelikler]	Min-Max	Mean rank	Medyan [% 25-75 yüzdelikler]	
Yaş	26-57	12,14	45 [37-46]	45-70	27,75	58,5 [48,00-67,75]	37-85	22,47	53 [44-60,5]	0,054
Gravida	0-4	7,71	2 [1-3]	4-11	29,50	7,5 [4,75-9,50]	1-12	22,50	4,5 [4-7]	0,002
İlk koit yaşı	16-24	25,79	20 [17-20]	14-23	17,17	15,5 [14,75-22,25]	13-27	20,63	18 [16-20]	0,410

Serviks kanseri tanısı ile takip edilen 45 hastadan 37 hastaya cerrahi tedavi uygulandığı izlendi. Cerrahi tedavilere bakıldığında en sık operasyon tipinin wertheim operasyonu olduğu (32/36 %86,5) izlendi. Hastalardaki cerrahi tedavi yöntemleri Şekil 6 'da verilmiştir.



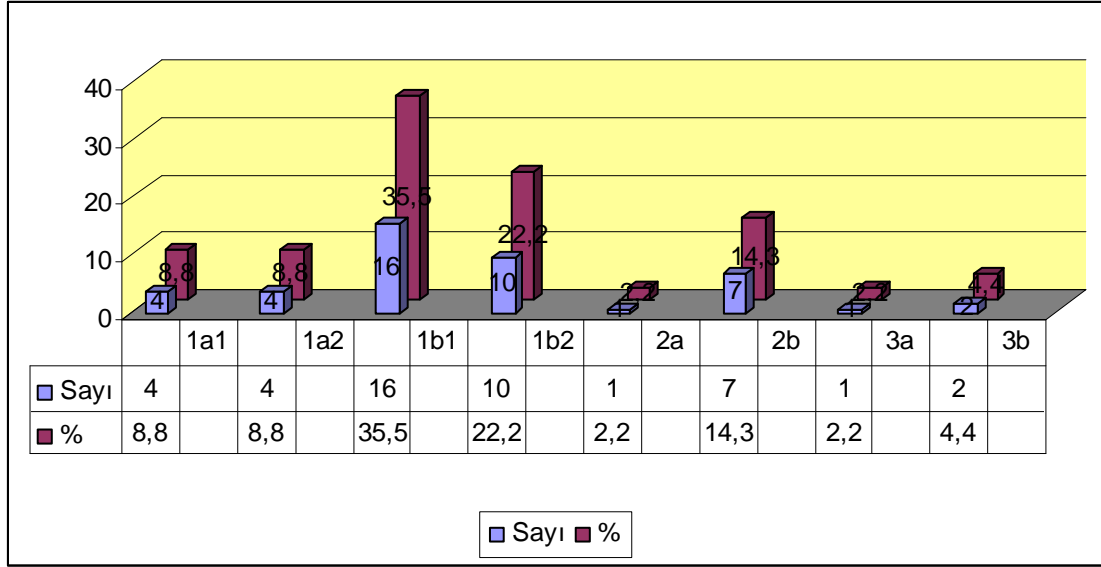
Şekil 6. Cerrahi Uygulanan Hastalardaki Operasyon Tipleri.

Hastalardaki tümör boyutlarına bakıldığında tümör boyutunun büyük çoğunluğunun (33/45, %73) 4 cm altında olduğu izlendi. (Şekil 7)



Şekil 7. Hastalardaki Tümör Boyutları.

Hastaların klinik evrelerine göre dağılımlarına bakıldığında en sık tanı konulan evrenin evre I olduğu (34/45; %75,5) izlendi. Evre I hastalarından da en sık evre Ib1 'de (16/45, %35,5) ve evre Ib2' de (10/45, %22,2) tanı konduğu izlendi.(Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların Tanı Konulan Evrelere Göre Dağılımı.

Cerrahi tedavi uygulanan 37 hastanın patolojik bulgularına bakıldığında lenfovasküler alan invazyonunun 10 hastada olduğu (10/37,%37) görüldü. Cerrahi sınırdaki tümör varlığının 6 hastada olduğu, (6/37, %16,2) pelvik lenf nodu tutulumunun 9 hastada olduğu (9/37, %24,3) görüldü. Parametrial tutulumun 4 hastada, over metastazının 1 hastada, istmus tutulumun 16 hastada olduğu görüldü. Paraaortik lenf nodu tutulumu bu 37 hastadan hiçbirinde olmadığı görüldü.(Tablo 16)

Tablo 16. Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastalardaki Patolojik Bulgular.

Patolojik bulgular		Durum	Sayı	%	
Lenfovasküler Alan İnvazyonu	Yok		17	63,0	
	Var		10	37,0	
Cerrahi Sınırdaki Tümör Varlığı	Yok		31	83,8	
	Var		6	16,2	
İstmus Tutulumu	Yok		16	44,4	
	Var		20	55,6	
Parametrium Tutulumu	Yok		32	88,9	
	Var		4	11,1	
Over Metastazı	Yok		36	97,3	
	Var		1	2,7	
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Yok		28	75,7	
	Var		9	24,3	
Obtruatuar Lenf Nodu	Yok		33	91,7	
			3	8,3	
	Eksternal Lenf Nodu	Yok		32	88,9
		Var		4	11,1
Common İliak Lenf Nodu	Yok		34	94,4	
	Var		2	5,6	
Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu	Yok		37	100	

Adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom ve skuamöz hücreli karsinom gruplarının, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, parametrium tutulumu, lenfovasküler alan invazyon varlığı, pelvik lenf nodu tutulumu, sigara varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,967$, $p=0,163$, $p=0,510$, $p=0,266$, $p=0,712$). (Tablo 17)

Tablo 17. Kanser Tipleri İle Patolojik Faktörlerin Ve Sigara Kullanımının Dağılımı.

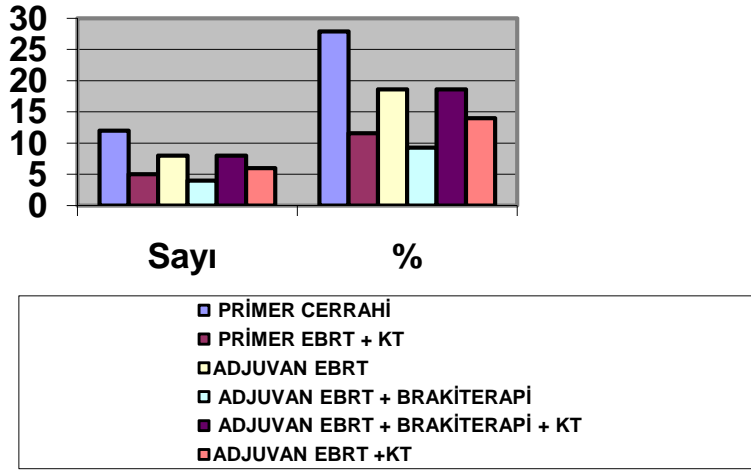
		Kanserin Türü						P
		Adenokarsinom		Adenoskuamöz Karsinom		Skvamöz Hücreli Karsinom		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Cerrahi Sınırdaki Tümör Varlığı	Yok	6	85,7	4	80,0	20	83,3	0,967
	Var	1	14,3	1	20,0	4	16,7	
Parametrium Tutulumu	Yok	7	100	5	100,0	19	61,3	0,163
	Var	0	0	0	0	4	17,4	
Lenfovasküler Alan Invazyonu	Yok	3	60,0	1	33,3	13	68,4	0,510
	Var	2	40,0	2	66,7	6	31,6	
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Yok	6	85,7	3	60,0	21	91,3	0,266
	Var	1	14,3	2	40,0	2	8,7	
Sigara Öyküsü	Yok	6	85,7	4	66,7	22	78,0	0,712
	Var	1	14,3	2	33,3	6	22,0	

Hastalar tedavi şekillerine göre gruplandırıldı.

1. PRİMER CERRAHİ: Sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalar tüm tedavi gruplarının %27,9 'sini oluşturduğu,
2. PRİMER EBRT + KT: Sadece external radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastaların tüm tedavi gruplarının %11,6'sını oluşturduğu,
3. ADJUVAN EBRT: Cerrahi tedavi sonrası external radyoterapi uygulanan hastaların tüm tedavi gruplarının %18,6'sını oluşturduğu,
4. ADJUVAN EBRT + BRAKİTERAPİ: Cerrahi tedavi sonrası external radyoterapiye ek brakiterapi uygulanan hastaların tüm tedavi gruplarının %9,3'ünü oluşturduğu
5. ADJUVAN EBRT + BRAKİTERAPİ + KT: Cerrahi tedavi sonrası external

radoterapiye ve brakiterapiye eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastaların tüm tedavi gruplarının%14,0'ünü oluşturduğu,

6. ADJUVAN EBRT+ KT: Cerrahi tedavi sonrası external radyoterapiye eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastaların tüm tedavi gruplarının %14'ünü oluşturduğu görüldü. (Şekil 9)



Şekil 9. Tedavi Şekillerine Göre Hasta Dağılımları.

Hastaların evrelerine göre verilen tedavi yöntemleri dağılımlarına bakıldığında; Evre Ia1 hastaların tümüne primer cerrahi tedavi uygulandığı, evre Ia2'li hastaların hepsine cerrahi tedavi uygulandığı 1'ine(%25) adjuvan EBRT verildiği izlendi. Evre Ib1 hastaların tümüne cerrahi tedavi uygulandığı, 5 (%33,3) hastaya adjuvan EBRT verildiği, 2(%13,3) hastaya adjuvan EBRT+ brakiterapi uygulandığı, 2 hastaya adjuvan EBRT+ brakiterapi+ eş zamanlı kemoterapi verildiği, 3 (%20) hastaya adjuvan EBRT+ eş zamanlı kemoterapi verildiği izlendi. Evre Ib2 hastaların cerrahiye ilaveten 2 (22,2)hastanın adjuvan EBRT aldığı, 1 (%11,1) hastanın adjuvan EBRT+ brakiterapi aldığı, 4(44,4) hastanın adjuvan EBRT+ brakiterapi+ eş zamanlı kemoterapi aldığı izlendi. Evre Ib2 hastalarından sadece bir hastaya cerrahi tedavi uygulanmayıp primer EBRT+ eş zamanlı kemoterapi aldığı izlendi. Evre IIa (%100) hastaya primer EBRT+ eş zamanlı kemoterapi uygulandığı izlendi. Evre IIIa olan 1 (%100)

hastanın cerrahi tedavi sonrası adjuvan EBRT+ eş zamanlı kemoterapi aldığı, Evre IIIb 2 (%100) hastaya primer EBRT+ eş zamanlı kemoterapi verildiği izlendi.(Tablo 18) Hastaların evreleri ile verilen tedavi yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.(p=0,76)(Tablo 18)

Tablo 18. Hastaların Evrelerine Göre Verilen Tedavi Yöntemlerinin Dağılımları.

	Tedavi şekli												p
	Adjuvan EBRT		Adjuvan EBRT + brakiterapi		Adjuvan EBRT + brakiterapi + KT		Adjuvan EBRT + KT		Primer Cerrahi		Primer EBRT + KT		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
1a1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	0,76
1a2	1	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	75,0	0	0,0	
1b1	5	33,3	2	13,3	2	13,3	3	20,0	3	20,0	0	0,0	
1b2	2	22,2	1	11,1	4	44,4	1	11,1	0	0,0	1	11,1	
2a	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	
2b	0	0,0	1	16,7	2	33,3	1	16,7	0	0,0	2	33,3	
3a	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	
3b	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	

Hastalısız sağkalım(HS) süreleri hastanın tedavi aldığı tarihten itibaren nüks olmadan izlendiği tarihe kadar olan süreyi içermekte, toplam sağkalım(TS) tedavi aldığı tarihten itibaren hastanın en son görülen tarihe kadar olan süre alınımıdır. Yaş ile toplam sağkalım (TS)arasında negatif yönde doğrusal bir ilişki olduğu izlendi. (r=-0,078, p=0,619). Yaş artıçça toplam sağkalım azalmaktadır, fakat istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir.(p=0,619) Yaş, tanıdaki yaş, gravida, ilk koit yaşı gibi parametrelerle HS ve TS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir.(p=0,619, p=0,149, p=0,974, p=0,917) (Tablo 19)

Tablo 19. Yaş, Gravida, İlk Koit Yaşının Sağkalım Süreleri İle Korelasyonu.

		Hastalısız sağkalım (ay)	Toplam sağkalım (ay)
Yaş	r	0,157	-0,078
	p	0,315	0,619
Tanıdaki Yaş	r	0,045	-0,223
	p	0,774	0,149
Gravida	r	0,206	0,005
	p	0,189	0,974
İlk Koit Yaşı	r	0,072	0,016
	p	0,655	0,917

Pelvik lenf nodu tutulumu var olan ve pelvik lenf nodu tutulumu olmayan grupların tanıdaki yaş, gravida, ilk koit yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p=0,762$, $p=0,822$, $p=1$) . Pelvik lenf nodu tutulumu var olan ve pelvik lenf nodu tutulumu olmayan grupların HS ve TS sürelerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p=0,844$, $p=0,711$) (Tablo 20)

Tablo 20. Yaş, Gravida, İlk Koit Yaşı, Sağkalım Süreleri İle Pelvik Lenf Nodu Tutulumu ile İlişkisi.

	Pelvik Lenf Nodu Tutulumu Var (N=5)	Pelvik Lenf Nodu Tutulumu Yok (N=31)	p
Tanıdaki yaş	47.6 ± 12,5	49,5 ± 12,9	0,762
Gravida	5,6 ± 3,3	5,2 ± 2,3	0,822
İlk koit yaşı	18.4 ± 4,6	18,4 ± 3,3	1,000
HS	40.6 ± 22,5	38,7 ± 18,9	0,844
TS	37,8 ± 25,4	41,8± 22,0	0,711

Pelvik lenf nodu tutulumu var olan ve pelvik lenf nodu tutulumu olmayan grupların kanser tipleri, tümör boyutu ve evrelere göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p=0,266$, $p=0,287$, $p=0,120$) . Pelvik lenf nodu tutulumu var olan ve pelvik lenf nodu tutulumu olmayan grupların endometrial tutulum varlığı, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, parametrial tutulum varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p=0,637$, $p=0,833$, $p=0,259$). (Tablo 21)

Pelvik lenf nodu tutulumu var olan grupta lenfovasküler alan invazyonu olanlar %100 olarak bulunmuştur, dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. (**$p=0,012$**) Lenfovasküler alan invazyonu pelvik lenf nodu tutulumu olan grupta daha fazla olduğu izlenmiştir. (Tablo 21)

Pelvik lenf nodu tutulumu var olan grupta sigara kullanımı olanlar %60,0 olarak bulunmuştur, dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. (**$p=0,033$**). Sigara kullanımının pelvik lenf nodu tutulumu olan grupta daha fazla olduğu izlenmiştir. (Tablo 21)

Tablo 21. Pelvik Lenf Nodu Tutulumunu Etkileyen Faktörlerin Dağılımı.

		Pelvik Lenf Nodu Tutulumu Var		Pelvik Lenf Nodu Tutulumu Yok		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Sigara	Yok	2	40,0	25	83,3	0,033
	Var	3	60,0	5	16,7	
Kanserin Tipi	Adenokarsinom	1	20,0	6	20,0	0,266
	Adenoskuamoz karsinom	2	40,0	3	10,0	
	Skuamöz hücreli karsinom	2	40,0	21	70,0	
Tümör Boyutu	4cm altı	5	100,0	17	68,0	0,287
	4 cm ve üstü	0	0,0	8	32,0	
Evre	Ia1	0	0,0	3	10,0	0,120
	Ia2	0	0,0	4	13,3	
	Ib1	2	40,0	11	36,7	
	Ib2	2	40,0	6	20,0	
	IIa	0	0,0	1	3,3	
	IIb	0	0,0	4	13,3	
	IIIa	1	20,0	0	0,0	
Lenfovasküler Alan İnvazyonu	Yok	0	0,0	17	73,9	0,012
	Var	4	100	6	26,1	
Endometrium Tutulumu	Yok	4	80,0	21	70,0	0,637
	Var	1	20,0	9	30,0	
Cerrahi Sınırdaki Tümör Varlığı	Yok	4	80,0	26	83,9	0,833
	Var	1	20,0	5	16,1	
Parametrium Tutulumu	Yok	5	100,0	27	87,1	0,259
	Var	0	0,0	4	12,9	

Hastaların toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım sürelerine bakıldığında; cerrahi sınırdaki tümör olan ve olmayan arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. (p=0,743, p=0,583) Lenfovasküler alan invazyonu olan ve olmayan ile HS ve TS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. (p=0,299, p=0,583) Parametrium tutulumu olan ve olmayan ile HS ve TS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. (p=0,197, p=0,372) Hastanın evresi ile HS ve TS süreleri arasında istatistiksel olarak farklılık bazı grupların 1 kişi içermesi nedeniyle bakılamamıştır. (Tablo 22)

Tablo 22. Hastaliksız Sağkalım Ve Toplam Sağkalım Ortalamalarının Klinik Ve Patolojik Bulgularla İlişkisi.

		Sayı	Hastaliksız sağkalım (ay)	Toplam sağkalım (ay)
Cerrahi Sınırdaki Tümör Varlığı	Yok	31	40,0 ± 17,7	42,7 ± 21,3
	Var	6	37,1±27,5	37,1±27,5
	P		0,743	0,583
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	17	34,9 ±18,3	34,9±18,3
	Var	10	43,3±22,0	41,9±23,6
	p		0,299	0,401
Parametrium Tutulumu	Yok	32	37,5±16,9	40,0±20,9
	Var	4	50,7±32,9	50,7±32,9
	p		0,197	0,372
Evre	1a1	3	30,6±22,8	30,6±22,8
	1a2	4	40,0±12,5	40,0±12,5
	1b1	15	47,8±18,5	54,2±18,5
	1b2	9	27,4±13,8	27,4±13,8
	2a	1	28,0	28,0
	2b	6	50,3±25,9	50,3±25,9
	3a	1	31,0	31,0
	3b	2	22,5±4,9	22,5±4,9

Hastaların toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerine bakıldığında; hastalara uygulanan tedavi yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p=0,682$, $p=0,436$) (Tablo 23)

Tablo 23. Hastalıksız Sağkalım Ve Toplam Sağkalım Ortalamalarının Tedavi Yöntemleri İle İlişkisi.

	Sayı	Hastalıksız sağkalım (ay)	Toplam sağkalım(ay)
ADJUVAN EBRT	8	43,5±18,9	43,5±18,9
ADJUVAN EBRT + BRAKİTERAPİ	4	53,2±23,7	53,2±23,7
ADJUVAN EBRT + BRAKİTERAPİ + KT	8	31,7±22,4	33,5±23,5
ADJUVAN EBRT + KT	6	37,8±22,9	53,8±32,7
PRİMER CERRAHİ	11	40,2±15,6	40,2±15,6
PRİMER EBRT + KT	5	40,0±17,2	40,0±17,2
P değeri		0,682	0,436

5. TARTIŞMA

Serviks kanserinin nedeniyle tanı alan kadınların çoğu 50 yaşından önce tanı almaktadır. 2006- 2010 yılları arasına bakıldığında ortalama tanı yaşı 49'dur.¹¹ Bizim çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaş ortalaması 49,3±12 (17-82) olarak benzer bulundu.

Serviks kanseri öyküsünde partner sayısı, ilk ilişki yaşı önemli risk faktörlerindedir. Cinsel ilişkiye başlama yaşı önemlidir. 18-20 yaş arası cinsel ilişkiye başlanması durumunda 1,5 kat risk artarken, 18 yaşın altında cinsel ilişkiye başlama durumunda risk 2 kat artmaktadır.³² Bizim çalışmamızda hastaların en erken ilk koit yaşı 13, ortalama ilk koit yaşı 18,14 ±3,2(13-27)olarak bulundu.

Partner sayısı artıkça risk artmakta partner sayısı 2 olması durumunda iki kat risk artışı izlenirken 6 ve daha fazla partner sayısı durumunda risk 3 kat artmaktadır.³² Bizim çalışmamızda normal populasyon ile karşılaştırılma yapılmamıştır, fakat hastalardaki partner sayıları ortalaması 1,14 ±0,4 (0-3) iken eşlerinin partner sayısı en fazla 15 olarak izlendi ve ortalama 2,17±2,8 (0-15) arasında bulundu.

Sigara ile preinvaziv ve invaziv serviks kanserleri arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiş ve serviks kanseri riskinin sigara içen kadınlarda 2 kat kadar arttığı saptanmış ve sigaranın, virusa karşı yanıt oluşturacak immun cevabı bozduğu, HPV enfeksiyonunun persistansını uzattığı ve servikal neoplazmların oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir.³¹ Bizim çalışmamızda hastalardaki sigara kullanım sıklığı hesaplandı ve %23,7 olarak bulundu.

Diğer sosyo-demografik parametrelere bakıldığı zaman, multipar vajinal doğum yapmış, sosyo-ekonomik düzeyi düşük-orta kadınların sıklıkta olduğu görüldü.(%43,9-%56,1) Dikkat çekici diğer bir özellik de hastaların büyük çoğunluğunun herhangi bir korunma yöntemi kullanmaması idi.(%47, 6).

İnvaziv serviks kanserinin en sık görülen semptomu anormal vajinal kanamadır. Kanlı akıntı, lekelenme (spotting) tarzı kanama ve ciddi vajinal kanama ve postkoital kanama şeklinde olabilir. Vajinal akıntı da diğer semptomlardandır. Sulu, mukoid, pürülan , kötü kokulu, sarı renkli seröz ve

kaşıntı yapmayan bir akıntı izlenebilir. İleri dönem serviks kanseri hastaları pelvik ağrı, fistül formasyonunun bir belirtisi olan vajinadan idrar ya da feçes gelmesi, halsizlik, kilo kaybı ve anemi, rektal kanama, hematüri, konstipasyon, dizüri, üremi-koma belirtileri ile gelebilir. Alt ekstremitede ödem ileri evrede venöz ve lenfatik tutulumu bağlı olarak izlenebilir. Bizim çalışmamızda benzer olarak geliş şikâyetleri incelendiğinde hastaların birden fazla belirtilerinin olduğu; en sık belirtinin ise anormal vajinal kanama olarak bulundu.(42/45, %93) En sık anormal vajinal kanamanın postkoital kanama olduğu izlendi.(15/31, %33,3). Anormal vajinal kanamadan sonraki en sık belirtinin ise kötü kokulu akıntı(26/45, %57,7) olduğu izlendi. Lenf ödem, üremi gibi belirtileri hiçbir hastada görülmedi.

Servikal malignitelerin % 70-80'i skuamöz hücreli kanserlerden oluşur.⁴¹ Geri kalan kısım adenokarsinomlar ve diğer karsinomlar oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda benzer olarak en sık gözlenen serviks kanseri tipinin skuamöz hücreli kanser tipi olduğu(29/43 %67), bunu sıklık sırasına göre adenokarsinomların(7/43 %16) ve adenoskuamöz(6/43 %14) kanserlerinin takip ettiği izlendi.

Adenokarsinom insidansı son yıllarda özellikle 35 yaşından genç bayanlarda artmakta olduğu görülmüştür.⁴² Bizim çalışmamızda kanser türü ile yaş, gravida ve ilk koit yaşı arasındaki farklılıklar incelendiğinde adenokarsinom tipinin daha genç yaşta görüldüğü bu kanser tipinde medyan yaşın; 45 olduğu bulundu. Skuamöz kanser tipinin medyan yaşının 53 olduğu, adenoskuamöz karsinomların ise daha ileri yaşlarda median yaşının 58,5 olduğu izlendi. Fakat kanser tipleri ile yaş ve ilk koit yaşı arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p=0,054).Çalışmamızda adenoskuamöz ve skuamöz karsinom sıklığı, adenokarsinoma göre multipar hastalarda daha sık görüldü.(p=0,002)

Aynı evrede ve aynı tümör büyüklüğü olan servikal adenokanserlerin prognozu, skuamöz kanserlere göre daha kötüdür.^{45,46} Adenokanserlerde prognozun kötü olması tümör grade ile ilişkili ve adenokanserlerin yerleşim bölgeleri nedeni ile bu tümörlerin klinik bulgu vermeden uzun süre sessiz kalarak serviksi ileri derecede büyütüp (fıçı serviks) ve erken dönemde yakın ve

uzak metastaz yapmaları nedeniyledir.⁴⁷ Bazı çalışmalarda ise prognoz yönünden serviksin skuamöz kanserleri ile adenokanserleri arasında herhangi bir farkın olmadığını bildirmektedir.^{48,49} Bizim çalışmamızda adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom ve skuamöz hücreli karsinom gruplarının, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, parametrium tutulumu, lenfovasküler alan invazyon varlığı, pelvik lenf nodu tutulumu, sigara varlığı dağılımları arasında ve HS, TS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Serviks kanseri komşuluk yolu ile direkt yayılım, lenfatik ve hematojen yayılım gösterir. Komşuluk yolu ile vajene, uterin corpusa, parametriumlara, peritoneal kaviteye, mesaneye ve rektuma yayılım gösterir. Direkt komşuluk yoluyla yayılım ile over metastazı nadirdir, skuamöz kanserlerde bu oran % 0,5 iken adenokanserlerde bu oran % 1,7 'ye çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalardan 1(%2,2) over metastazı olduğu, bunun da skuamöz hücreli kanser tipinde olduğu izlendi.

Yaş, tanıdaki yaş, gravida, ilk koit yaşı gibi parametrelerle HS ve TS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.(p=0,619, p=0,149, p=0,974, p=0,917)

Yapılan çalışmalarda erken evre serviks kanserinde radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi sonrasında hastaların yaşam süreleri pek çok faktöre bağlanmıştır.⁷⁰⁻⁷⁹

1. Lenf nodlarının durumu
2. Tümörün büyüklüğü
3. Paraservikal dokuların etkilenmesi
4. İnvazyonun derinliği
5. Lenfovasküler alanın invazyonunun olup olmaması

Lenfovasküler alan tutulumu, histolojik tip, tümörün vagen, korpus ve parametriuma uzanımı ve cerrahi sınır pozitifliği kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir.⁷⁰⁻⁷⁹ Yapılan çalışmalarda LVAİ'nun serviks kanserinin prognozunu önemli oranda etkilediği saptanmıştır.⁸¹ Pelvik lenfatik yayılımın; LVAİ'ü olan serviks kanseri olgularının % 25'inde tespit edilirken, LVAİ'ü olmayan olguların ise % 8'inde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda pelvik lenf nodu tutulumu; LVAİ'ü olan serviks kanseri olgularının % 100'inde tespit edilirken, LVAİ'ü

olmayan olguların ise % 26'sında tespit edildi. Dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(**p=0,012**) Bizim çalışmamızda pelvik lenf nodu tutulumunun pozitif olan olgularda, parametrium tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Sigara içenlerde daha sık pelvik lenf nodu tutulumu olduğu izlendi. Pelvik lenf nodu tutulumu var olan grupta sigara kullanımı olanlar %60,0 olarak bulundu. Dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir.(**p=0,033**) Hastaların toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerine bakıldığında; cerrahi sınırdaki tümör varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, parametrium tutulumu, hastanın evresi, tedavi yöntemleri ile HS ve TS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda bu faktörler; prognostik faktörler olarak sıralanmasına rağmen çalışmamızda anlamlı farklılık çıkmaması hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1.Hastaların tanı aldıklarındaki yaş ortalaması $49,3 \pm 12$ (17-82) olarak bulundu.
- 2.En erken ilk koit yaşı 13, ortalama ilk koit yaşı $18,14 \pm 3,2$ (13-27)olarak bulundu.
- 3.Serviks kanseri hastalarının partner sayısı ortalaması $1,14 \pm 0,4$ (0-3) iken eşlerinin partner sayısı en fazla 15 olarak izlendi ve ortalama $2,17 \pm 2,8$ (0-15) arasında bulundu.
- 4.Hastaların geliş şikâyetleri incelendiğinde hastaların birden fazla belirtilerinin olduğu izlendi. En sık belirti ise anormal vajinal kanama olarak bulundu.(42/45, %93). En sık anormal vajinal kanamanın postkoital kanama olduğu izlendi.(15/31, %33,3). Postkoital kanamanın; menapoz öncesi hastalardaki anormal vajinal kanamaların %48,3 (15/31)'ünü oluşturduğu izlendi.
- 5.Hastaların sosyoekonomik düzeylerine bakıldığında hiçbir hastanın yüksek sosyoekonomik düzeyde olmadığı; hastaların %56,1 'inin orta düzey, hastaların % 43,9 'unun düşük düzeyde olduğu izlendi.
- 6.Hastaların evrelerine göre, tedavi yöntemlerine göre HS ve TS açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.
- 7.Pelvik lenf nodu tutulumu olan ve olmayan grupta HS ve TS açısından istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.
- 8.Lenfovasküler alan invazyonu varlığı ve sigara öyküsü pelvik lenf nodu tutulumunu artırmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,012$)
- 9.Endometrial tutulum, parametrium tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği HS ve TS'ı istatistiksel olarak anlamsız etkilediği saptanmıştır.
- 10.Sağkalımı etkileyen cerrahi-patolojik risk faktörlerden tedavi öncesi tümör boyutu <40 mm ve üstü olanların HS ve TS'ı istatistiksel olarak anlamsız etkilediği saptanmıştır.

Serviks kanser gelişimi yaklaşık 15 yıllık süren çok basamaklı ve uzun bir süreçtir. Anormal uterin kanama ile gelen 49 yaş grubunda düşük

sosyoekonomik düzey ve çoklu partner, sigara gibi öyküsü olan hastalarda serviks kanseri akla gelmelidir. Uzun bir süreçte kanser oluşumu nedeniyle öncü lezyonlar takip edilmelidir.

Serviks kanseri tedavisi diğer malignitelerde olduğu gibi primer lezyonlar ve olası metastazların durumuna bakılarak bunların tedavilerini içermektedir. Primer tedavi cerrahi, kemoterapi veya kemoradyoterapiyi içermektedir. Primer tedavinin öncelikli olarak hastanın evresi ile ilgili olup hasta ile ilgili bazı özellikler ve hastanın genel durumu tedavi şeklini belirleyebilir. Erken evre serviks kanserleri cerrahi ve/veya ışın tedavisi ile tedavi edilebilir.

Erken evre serviks kanseri tedavisi cerrahi ve IB2-IIA (Bulky) serviks kanserinde optimal tedavi seçeneği ortaya konmuş değildir. Çalışmamızda sayısal açıdan sağkalım oranlarına bakıldığında tedavi yönetimlerinin birbirine üstünlüğünde anlamlı bir fark izlenmemiştir. İleri evre serviks kanseri tedavisi genel bir görüşe sahiptir. Fakat lokal ileri evre tümörde multimodal yaklaşımların karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sağlık İstatistikleri yılığı 2010. <http://www.saglik.gov.tr>. Erişim Tarihi 30.10.2013.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63:11-30.
3. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95:43-103.
4. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65:169-76.
5. Delgado G, Bundy B, Zaino R. 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; 38:352-357.
6. González-Martín A, Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, Garcia JF, Lapuente F. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2008; 110:36-40.
7. Cervical Cancer Incidence, Mortality and prevalence worldwide in 2008: Summary. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>. Erişim Tarihi 30 Ocak 2013 .
8. WHO/ICO Information Center of HPV and Cervical Cancer (HPV Information Center). Human Papillomavirus and Related Cancers in the World. Summary Report 2010. <http://www.who.int/hpvcentre/en/> Erişim Tarihi 19 Eylül 2013.
9. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. BMJ 1999; 318:904.
10. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and

- Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28:355.
11. Surveillance Epidemiological and End Results (SEER). (2013). SEER stat fact sheets: cervix uteri. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> . Erişim Tarihi 30 Ağustos 2013 .
 12. American Cancer Society (ACS). (2013, Apr). Cervical cancer <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide>. Erişim Tarihi 20 Ağustos 2013 .
 13. Ward E, Jemal A, Cokkinides V. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:78-93.
 14. Reeves WC, Rawls WE, Brinton LA. Epidemiology of genital papillomavirüs and cervical cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11:426-39.
 15. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirüs infection and cervical neoplasia. *J. Natl Cancer Inst* 1992; 84:394-398.
 16. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-9.
 17. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirüs infection. *Vaccine* 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15.
 18. Howe HL, Wu X, Ries LA, Cokkinides V, Ahmed F. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006 Oct 15;107 (8):1711-1742.
 19. Bosch FX, de SS. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of casuality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:3-13.
 20. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191(11): 1796-1807.
 21. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357(9271):1831-1836.

22. Bosch FX, Manos MM, Munoz N. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796.
23. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-19.
24. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67(5):665-669.
25. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005; 32:7-15.
26. Lowy DR, Howley PM. Fields virology, "Knipe DM, Howley PM (eds): Papillomaviruses" Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia. 2003; 2231-2264.
27. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78(21):1451-60.
28. Haris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol* 2004; 159:834-842.
29. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: A review. *Cancer Res* 1989; 49:4682.
30. FIGO news: Changes of the 1985 FIGO report on the result of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1987; 25: 87.
31. Wiley DJ, Wiesmeier E, Masongsong E, Gylys KH, Koutsky LA. Prof of Principle Study Investigative Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(5): 915-920.
32. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120:885-891.

33. Moreno V, Bosh FH, Munoz N. Effekt of oral contraceptives on risk of cervical cancer in vomen with humman papillomavirus infection: the LARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; Mar 30;359(9312):1085-1092.
34. Berrington DG, Gren J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual date 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,347 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120(4):885-891.
35. Smith JS, Green J, Berrington dG, Appleby P, Peto J. Cervical cancer and use of hormonal contraseptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-1167.
36. American Cancer Society (ACS). Cervical cancer: detailed guide, <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide>. Erişim Tarihi 20 ağustos 2013.
37. Cheney J. Cervical cancer and screening. In: IARC Handbooks of Cancer Prevention, Cervix Cancer Screening. IARC Press, Lyon, 2005; 1-57.
38. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer* 2007; 120:650-655.
39. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int Cancer* 2005;117(4):629-637.
40. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, Du Berger R. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5):1149-1156.
41. Shorrock K, Johnson J, Johnson IR. Epidemiological changes in cervical carcinoma with particular referance to mucin-secreting subtypes. *Histopatology* 1990; 17:53-57.
42. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer Cj. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older

- women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer* 2005; 113:1005-1009.
43. Morrow CP, Curtin JP. *Synopsis of Gynecologic Oncology Fifth Edition*, Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone, 1998; 223-280.
 44. Castellsague X, Diaz M, Sanjose S, Munoz N, Herrero R. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98 (5):303-315.
 45. Kleine W, Rau K, Schwoerer D, Pflaiderer A. Prognosis of adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol* 1989; 35:145-149.
 46. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59(1):38-44.
 47. Drescher CW, Hopkins MP, Roberts JA. Comparison of the pattern of metastatic spread of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33(3):340-343.
 48. Angel C, DuBasher B, Lin J. Clinical Presentation and management of stage I cervical adenocarcinoma: a 25 year experience. *Gynecol Oncol* 1992; 44(1):71-78.
 49. Ishikawa H, Nakanishi T, Inoue T, Kuzuya K. Prognostic Factors of Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecologic* 1999; 73:42-46.
 50. Chargui R, Damak T, Khomsi F, Hassouna JB, Chaieb W, Hechiche M. Prognostic factors and clinicopathologic characteristics of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *American Journal Of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194:143-148.
 51. Shmida M, Kigava J, Nishimura R. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 2006; 101:234-237.
 52. Boruta DM, Schorge JO, Duska LA, Crum CP, Castrillon DH, Sheets EE. Multimodality Therapy in Early-Stage Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecologic Oncology* 2001; 81-87.

53. Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK. Surgically treated, early stage neuroendocrin small cell cervical carcinoma *Obstet Gynecol* 1988; 71(1):10-14.
54. Adulafia O, Sherer DM. Adjuvant chemotherapy in stage IB neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1995;74:740-744.
55. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1);50-53.
56. YF, Shen MR, Hsu KF, Cheng YM, Y Chou CY. Clinical implications of insulin-like growth factor 1 system in early-stage cervical cancer. *British Journal of Cancer* 2008; 99:1096-1102.
57. Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, Solima E, Fontanelli R, Dousias V. Prognostic factors in microinvasive squamous cell cancer: Long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:88-93.
58. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletins, cervical cytology screening. *Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists* 2009; 109:1-12.
59. TC Sağlık bakanlığı. Serviks Kanseri Taraması Ulusal Standartları, 2007, [http:// www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr). Erişim Tarihi 20 Eylül 2012.
60. Russel AH, Shingleton HM, Jones WB, Fremgen A, Winchester DP. Diagnostic assessments in patients with invasive cancer of the cervix: a national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Gynecol Oncol* 1996; 63(2):159-165.
61. Hancke K, Heilmann V, Straka P, Kreinberg R, Kurzeder C. Pretreatment Staging Of Cervical Cancer: Is Imaging Better Than Palpation? Role of CT and MRI in Preoperative Staging of Cervical Cancer: Single Institution Results For 255 Patients *An. Surg Oncol* 2008; 15(10):2856-2861.
62. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by

- pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(36):5687-5694.
63. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola MA. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *Gynecologic Oncology* 2009; 112:95-103.
 64. Patel CN, Nazir SA, Khan Z et al. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1225–1233.
 65. Brockbank E, Kokka F, Bryant A et al. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4: CD00821.
 66. Creasmen WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58(2):157-158.
 67. Sergio P, Lucia Z, Franco O. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 107-108.
 68. Creasman W, Soper J, Clark Pierson D. Radical hysterectomy as therapy for early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:964-969.
 69. Baltzer J, Lohe K, Kopke W. Histologic criteria for the prognosis of patients with operated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1982; 13:184-194.
 70. Alvarez RD, Soong SJ, Kinny WK. 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; 35:130-135.
 71. 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; 37:206-209.
 72. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, Chou HH. Preoperative Prognostic Variables and the Impact of Postoperative Adjuvant Cancer. 1999; 85:1537-1546.
 73. Samlal RAK, Van Der Velden J, Ten Kate FJW, Schilthuis MS. Surgical Pathologic Factors that Predict Recurrence in Stage IB and IIA Cervical

- Carcinoma Patients with Negative Pelvic Lymph Nodes. *Cancer* 1997; 80:1234-1240.
74. Kristensen GB, Abeler VM, 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.
75. Narayan K, Fisher R, Bernshaw D. Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:623-624.
76. Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:353-359.
77. Sakuaragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999; 85:1547-1554.
78. Suprasert P, Srisomboon J, Kasamatsu T. Radical hysterectomy for stage IIb cervical cancer: a review. *Int Gynecol Oncol Cancer* 2005; 15:995-1001.
79. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Depetrillo AD, Lickrish G. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol*. 2002; 84:145-149.
80. Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol* 2006; 103:53-57.
81. Shinohara S, Ochi T, Miyazaki T. Histopathological prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2004 ;9:503-509.
82. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B, Creasman WT, Major FM. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38:352-357.

83. Kodama J, Seki N, Ojima Y, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Prognostic factors in node-positive patients with stage IB-IIB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93(2):130-135.
84. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, Vlastos AT. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer*. 2007 23;7:164.
85. Van Muyden RC, Ter Harmsel BW, Smedts FM, Hermans J, Kuijpers JC, Raikhlin NT. Detection and typing of human papillomavirus in cervical carcinomas in Russian women: a prognostic study. *Cancer* 1999; 85:2011-2016.
86. Rose BR, Thompson CH, Simpson JM, Jarrett CS, Elliott PM. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid as a prognostic indicator in early-stage cervical cancer: a possible role for type 18. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1461-1468.
87. Wright JD, Li J, Gerhard DS, Zhang Z, Huettner PC, Powell MA. Human papillomavirus type and tobacco use as predictors of survival in early stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 98:84-91.
88. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol*. 2012 ;23(7):27-32
89. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, Cho KR, Cohn D, Crispens MA, DuPont N, Eifel PJ, Gaffney DK, Giuntoli RL 2nd, Han E, Huh WK, Lurain JR 3rd, Martin L, Morgan MA, Mutch D, Remmenga SW, Reynolds RK, Small W Jr, Teng N, Tillmanns T, Valea FA, McMillian NR, Hughes M Cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Mar 1;11(3):320-343.
90. Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, Quinn MA. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 424-430.

91. Pahisa J, Alonso I, Torne A. Vaginal approaches to fertility- sparing surgery in invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110:29-32.
92. Wright JD, NathavithArana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, Herzog TJ. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol* 2010; 115:585-590.
93. Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C, Carone V, Scambia G, Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertil Steril* 2011;95(3):
94. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:505-509.
95. Dursun P, Ayhan A, Kuşcu E. New surgical approaches for the management of cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34:487-496.
96. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TE. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006;113:719–724.
97. Covens A. Preserving fertility in early cervical cancer with radical trachelectomy. *Contemp Ob/Gyn* 2003;2: 46-66
98. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1378.
99. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111:255– 260.
100. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, Depriest PD. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63:4-9.
101. Suri A, Frumovitz M, Milam MR, Reis RD, Ramirez PT. Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage IA2 cervical cancer. *Gyn Oncol* 2009; 112:110-113.
102. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001; 80:3-12.

103. Cormier B, Diaz JP, Shih K, Sampson RM, Sonoda Y, Park KJ, Alektiar K, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Aug;122(2):275-280.
104. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, Marret H, Magaud L, Gillaizeau F, Chatellier G, Dargent D. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011 29(13):1686-1691.
105. Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozzo G, Barbic M, Cvjeticanin B, Meglic L. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience. *Gynecol Oncol* 2005; 99:671-679.
106. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:285-290.
107. Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, Park KJ, Murray MP. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2011; 120(3):347-352.
108. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler WC Jr; Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2003 Jun;89(3):343-353.
109. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, Leveque J, Cowen D, Mathevet P, Malhaire JP, Magnin G, Fondrinier E, Berille J, Haie-Meder C. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer *Oncologist*. 2012;17(1):64-71.
110. Huguet F, Cojocariu OM, Levy P, Lefranc JP, Darai E, Jannet D, Ansquer Y, Lhuillier PE, Benifla JL, Seince N, Touboul E. Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for bulky stage IB2, IIA, and IIB carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Dec 1;72(5):1508-1515.

111. Touboul C, Uzan C, Mauguén A, Gouy S, Rey A, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Haie-Meder C, Morice P Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer *Oncologist*. 2010;15(4):405-415.
112. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721–728.
113. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006;100:288–293.
114. Marchiole P, Buenerd A, Benchaib M, et al. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol* 2005;97:727–732.
115. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. 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 Group study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177–183.
116. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606–1613.
117. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109:1462– 1470.
118. Tao X, Hu W, Ramirez PT et al. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 67–71.
119. Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 603–613.

120. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626–4633.
121. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27:4649–4655.
122. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 299–303.
123. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, Halaska M, Vergote I, Ottevanger N, Amant F. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes.. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):683-689.
124. Fukushima K, Ogawa S, Tsukimori K, Kobayashi H, Wake N. Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women?: maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Nov;19(8):1439-1445.
125. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):1128-1135.
126. Swenson RE, Goff BA, Koh WJ, et al. Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1279–1311.
127. Sadler L, Sykes P. How little is known about cervical cancer in pregnancy? *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):341-343.
128. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(9):1638-1641.

129. Sood AK, Sorosky JI. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998 Jun;25(2):343-352.
130. van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1381–1385.
131. Ben-Arie A, Levy R, Lavie O, et al. Conservative treatment of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:1129–1131.
132. Abu-Rustum NR, Tal MN, DeLair D, et al. Radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 15-week gestation. *Gynecol Oncol* 2010;116:151–152.
133. Gurney EP, Blank SV. Postpartum radical trachelectomy for IB1 squamous cell carcinoma of the cervix diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):8–10.

8.SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: American College of Obstetrics and Gynecology
AIDS	: Acquired Immuno Deficiency Syndrome
ark.	: Arkadaşları
BPLND	: Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
cm	: Santimetre
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DES	: Dietilstilbesterol
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DÜS	: Direkt Ürüner Sistem
ECC	: Endo Cervikal Curettage
ESMO	: European Society for Medical Oncology
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GGK	: Gaitada Gizli Kan
GOG	: Gynecology Oncology Group
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HPV	: Human Papilloma Virüs
HS	: Hastalıksız Sağkalım
HSV	: Herpes Simplex Virüs
İVP	: İntravenöz Pyelografi
KOK	: Kombine Oral Kontraseptif
KT	: Kemoterapi
IARC	: International Agency for Research on Cancer
LEEP	: Loop Excisional Electrosurgical Procedure
LND	: Lenf Nodu Diseksiyonu
LVAİ	: Lenfovasküler Alan İnvazyonu
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAKT	: Neoadjuvan Kemoterapi

NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
OKS	: Oral Kontraseptif
PA	: Postero Anterior
PAP	: Papanicolaou
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Rb	: Retinablastom
RH	: Radikal Histrektomi
RİA	: Rahim İçi Araç
RT	: Radyoterapi
SCC	: Skuamöz Hücreli Kanser
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
Tc-99m	: Teknesyum - 99m
TS	: Toplam Sağkalım
WHO	: World Health Organization
5-FU	:5-Florourasil

9.ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. (Hastaların Yaş Dağılımı)	41
Şekil 2. (Hastaların Korunma Yöntemi Kullanım Yüzdeleri)	42
Şekil 3. (Hastaların Sigara Kullanımı Yüzdeleri)	42
Şekil 4. (Hastaların Sosyo-Ekonomik Düzeyleri)	42
Şekil 5. (Hastalardaki Serviks Kanserinin Tipleri)	43
Şekil 6. (Cerrahi Uygulanan Hastalardaki Operasyon Tipleri)	45
Şekil 7. (Hastalardaki Tümör Boyutları)	45
Şekil 8. (Hastaların Tanı Konulan Evrelere Göre Dağılımı)	46
Şekil 9. (Tedavi Şekillerine Göre Hasta Dağılımları)	48

10.TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. (Anogenital HPV Tiplerinin Onkojenik Özelliklerine Göre Dağılımları)	10
Tablo 2. (Dünya Sağlık Örgütünün Serviks Uteri Kanseri Sınıflaması)	14
Tablo 3. (Serviks Kanserinin 1995-FİGO Evrelemesi)	22
Tablo 4. (Serviks Kanserinin 2009-FİGO Evrelemesi)	22
Tablo 5. (Kliniko-Patolojik Prognostik Faktörler)	23
Tablo 6. (İnvaziv Serviks Kanserinde Genel Tedavi Şeması-2013 European Society For Medical Oncology)	26
Tablo 7. (Erken Evre Serviks Kanserlerinde Fertilite Koruyucu Cerrahi Tedavi Yönetimi)	27
Tablo 8. (Evre 1A Serviks Kanseri Hastalarında Tedavi Yönetimi)	29
Tablo 9. (Evre Ib1, Ib2, Ila1, Ila2 Serviks Kanseri Hastalarında Tedavi Yönetimi)	30
Tablo 10. (Evre IIb, III, IVa Serviks Kanseri Tedavi Yönetimi)	33
Tablo 11. (Cerrahi Uygulanan Serviks Kanserli Hastaların Adjuvan Tedavi Yönetimi)	34
Tablo 12. (Rastlantısal Olarak Bulunan Serviks Kanseri Hastaları İçin Tedavi Yönetimi)	36
Tablo 13. (Hastaların Demografik Dağılımları)	41
Tablo 14. (Hastaların Belirtileri)	43
Tablo 15. (Kanser Türü İle Yaş, Gravidite ve İlk Koit Yaşı Arasındaki Farklılıklar)	44
Tablo 16. (Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastalardaki Patolojik Bulgular)	46
Tablo 17. (Kanser Tipleri İle Patolojik Faktörlerin ve Sigara Kullanımının Dağılımı)	47
Tablo 18. (Hastaların Evrelerine Göre Verilen Tedavi Yöntemlerinin Dağılımları)	49
Tablo 19. (Yaş, Gravidite, İlk Koit Yaşının Sağkalım Süreleri İle Korelasyonu)	49

Tablo 20. (Yaş, Gravida, İlk Koit Yaşı, Sağkalım Süreleri İle Pelvik Lenf Nodu Tutulumu ile İlişkisi)	50
Tablo 21. (Pelvik Lenf Nodu Tutulumunu Etkileyen Faktörlerin Dağılımı)	51
Tablo 22. (Hastaliksız Sağkalım Ve Toplam Sağkalım Ortalamalarının Klinik Ve Patolojik Bulgularla İlişkisi)	52
Tablo 23. (Hastaliksız Sağkalım Ve Toplam Sağkalım Ortalamalarının Tedavi Yöntemleri İle İlişkisi)	53