



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

SERVİKAL KANSERDE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER
VE NEOADJUVAN TEDAVİNİN PROGNOZA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞBA TEKELİOĞLU

ANKARA 2016



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

SERVİKAL KANSERDE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER
VE NEOADJUVAN TEDAVİNİN PROGNOZA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞBA TEKELİOĞLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ AYHAN

ANKARA 2016

TEŞEKKÜR

Öğrenciliğimde tanıyıp, doktorluğuna, meslek aşkına ve bilgeliğine hayran olduğum, meslek dalımı seçmemde en büyük etken olan üzerimde sonsuz emeği bulunan sevgili hocam Prof. Dr. Ali Ayhan'a,

Eğitimim boyunca mesleki deneyimlerini bizimle paylaşan, her zorlukta sevgi ile yanımızda bulunan, yardımlarını bizden esirgemeyen, mesleğimize saygıyı öğreten Prof. Dr. Esra Kuşçu'ya

Hem öğrencilik hem uzmanlık eğitimim boyunca benim üzerinde büyük emekleri olan, meslek bilgilerini her zaman bizimle paylaşan, destek olan Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Prof. Dr. Filiz Yanık ve Prof. Dr. Göğşen Önalın'a ve desteğiyle bizi hiçbir zaman yalnız bırakmayan, şartsız koşulsuz yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Polat Dursun'a

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, birlikte üzülp, birlikte güldüğüm bütün asistan ve mesai arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan annem, babam, kardeşim ve bütün arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler

Dr. Tuğba TEKELİOĞLU

ÖZET

Servikal kanser dünyada ve ülkemizde jinekolojik maligniteler içerisinde üçüncü sırada izlenmektedir. SEER 2005-2011 verilerine göre 5 yıllık sağkalım % 67.8 dir (1).

Çalışmada Şubat 2007 – Ocak 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Bölümünde tedavi edilen 119 evre 1B2 servikal kanserli olgu araştırma kapsamına alındı. Çalışma kapsamına alınan hastaların tamamına Tip3 (Querleu-Marrow Tip C2) Histerektomi ve level 3 Lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Ortalama yaş 56 (32-85), ortalama takip süresi 35 (1-100) aydı. Çalışmada evre 1B2 olan olgularda genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler ve neoadjuvan kemoterapinin genel ve hastalıksız sağkalım'a olan etkisi araştırıldı.

Olguların ortalama sağkalım süresi 74,6 ay, hastalıksız sağkalım süresi 63,8 aydı. 5 yıllık sağkalım (GS) ise %67,6 ; hastalıksız sağkalım (HS) ise %57,2 olarak bulundu. Takip süresinde 38 olguda rekürrens gelişti. 32 olguda ölüm gerçekleşti. 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım neoadjuvan tedavi alan olgularda sırasıyla %51,7 (56,3 ay) ve %48,2 (49,2 ay) olarak bulundu. Neoadjuvan tedavi almayan olgular için 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım ise sırasıyla %73,5 (79,2 ay) , %61,4(67,7 ay) olarak hesaplandı. Neoadjuvan tedavi alanlarla almayanların genel sağ kalım hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken (p=0,036), hastalıksız sağ kalım hızları benzerdi (p=0,170). Neoadjuvan tedavi almayanların genel sağ kalım hızı alanlardan anlamlı olarak yüksekti.

Anahtar Kelimeler: servikal kanser, histerektomi, neoadjuvan kemoterapi, evre 1b2

ABSTRACT

Cervical cancer is the third most prevalent of all gynecological malignancies seen in the world and our country. According to the SEER data 2005-2011 5-year survival was 67.8 % respectively (1).

119 stage 1B2 cervical carcinoma treated between February 2007- January 2015 in Başkent University School of Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, Division of Gynecologic Oncology evaluated in this study. Type 3 (Querleu-Marrow Tip C2) hysterectomy and level 3 lymph node dissection is performed for all cases. Mean age was 56 (32-85) , follow-up was 35 (1-100) months. Factors affecting overall and disease-free survival and overall and disease-free survival compared to the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with stage 1B2 was investigated in this study .

Mean overall survival was 74.6 months , disease-free survival was 63,8 months. 5 year OS 67,6 % & DFS was 57,2 % . 38 patients had recurrence at follow-up period. Deaths occurred in 32 patients. 5-year overall and disease-free survival in patients with neoadjuvant therapy was found respectively and 51.7 % (56.3 months) and 48.2 % (49.2 months). For patients who didn't received neoadjuvant therapy 5-year overall and disease-free survival was found 73.5 % (79.2 months) , 61.4 % (67.7 months) , respectively. Those who receive neoadjuvant therapy with the difference between statistically more significantly in overall survival rates ($p = 0.036$) , disease free survival rates were similar ($p = 0.170$) . The overall survival rates between those who received neoadjuvant treatment and those who did not were statistically significant. Disease free survival rates were comparable. The overall survival with those who did not receive neoadjuvant therapy were considerably higher than those who received neoadjuvant therapy

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, cervical cancer, hysterectomy, stage 1b2

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GENEL BİLGİLER ve AMAÇ	1
2. GEREÇ ve YÖNTEM	4
3. BULGULAR	9
4. TARTIŞMA	29
KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR DİZİNİ

FİGO	: İnternational Federation of Gynecology and Obstetrics
SEER	: Surveillance, epidemiology, and end results program
GS	: Genel Sağkalım
HS	: Hastalısız Sağkalım
KKRT	: Konkomitan Radyoterapi
RT	: Radyoterapi
BRT	: Brakiterapi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Genel Sağ Kalım ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	10
Şekil 2. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	11
Şekil 3. Histoloji Sonucuna Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	12
Şekil 4. İnvazyon Derinliğine Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	13
Şekil 5. Parametrium Tutulumuna Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	14
Şekil 6. Lenfovasküler Tutulumuna Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	15
Şekil 7. Vajen Tutulumuna Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	16
Şekil 8. Lenf Nodu Tutulumuna Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	17
Şekil 9. Adjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	18
Şekil 10. Komplikasyon Gelişme Durumuna Göre Genel ve Hastalısız Sağ Kalım Hızları	19
Şekil 11. Nüks Gelişme Durumuna Göre Genel Sağ Kalım Hızı	20
Şekil 12. Neoadjuvan Tedavisi Öncesi ve Sonrası Arasında Tümör Çapının Dağılımı	26

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İncelenen Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	4
Tablo 2. Olguların Histolojik Sonuçları	5
Tablo 3. Olguların Patoloji Sonuçları	5
Tablo 4. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi Alma Durumu ve Alınan Tedaviler	6
Tablo 5. Nüks ve Komplikasyon Gelişme Durumu ile Mortalite Durumunun Dağılımı	7
Tablo 6. Genel ve Hastalısız Sağkalım Alt grup Analizleri	9
Tablo 7. Sağ Kalımı Etkileyen Risk Faktörlerinin Belirlenmesine Yönelik Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonucu	22
Tablo 8. Sağ Kalımı Etkileyen Risk Faktörlerinin Belirlenmesine Yönelik Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonucu	22
Tablo 9. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	23
Tablo 10. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Kitleye Ait Özelliklerin Dağılımı	24
Tablo 11. Neoadjuvan Tedavi Öncesi ve Sonrası Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı	25
Tablo 12. Komplikasyon Gelişme Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	26
Tablo 13. Komplikasyon Gelişme Durumuna Göre Kitleye Ait Özelliklerin Dağılımı	27

1. GENEL BİLGİLER ve AMAÇ

Servikal kanser gelişmekte olan ülkelerde jinekolojik maligniteler içerisinde üçüncü olarak izlenmektedir (2). Dünyada insidansı Globacan 2012 verilerine göre 527.000, ölüm hızı ise 265.000'dir (2). Yaşam boyu servikal kansere yakalanma oranı 1:147 olup, 35-39 ve 60-64 yaş aralığında pik yapar (1). Tanı anındaki ortanca yaş 48'dir(1). Servikal kanserlerde tüm evrelerde 5 yıllık sağkalım % 67,8, evre 1B2 olgular için ise % 75.7dir (1-7). Servikal kanser erken evre ve ileri evre olmak üzere ikiye ayrılır ve tedavi seçimi evrelere göre farklılık göstermektedir (3).

Servikal kanser gelişiminde en önemli faktör HPV enfeksiyonudur ve servikal kanser tanısı almış hastaların %99.7sinde pozitif olarak bulunur (4). Ayrıca erken yaşta cinsel ilişki, multiple partner, sigara, ırk, yüksek parite, düşük sosyoekonomik durum, kronik immun supresyon ve bazı cinsel yolla bulaşan hastalıklar etken olabilir. Herpes virüsü ve klamidya enfeksiyonları serviks kanseri için kofaktörlerdendir.

Serviks kanserinde en sık görülen histolojik tip skuamoz (%90) hücreli karsinom olup adenokanser (%10) daha nadir görülür (5).

Servikal kanser hematojen, lenfojen veya direk yolla yayılabilmektedir.

Servikal kanserde en önemli prognostik faktörler hastalığın evresi ve lenf nodu tutulumudur (6).

Servikal kanserde en sık görülen semptomlar irregüler, postmenapozal veya özellikle postkoital olarak görülebilen vajinal kanamadır. Enfekte olan lezyonlarda kötü kokulu akıntı da görülebilir. İleri evre olgularda ise komşu organ disfonksiyonları, ağrı, hematüri, rektal kanama ve fistüller izlenebilir.

Servikal kanser kesin tanısı kolposkopik biyopsi şeklinde veya lezyondan direkt biyopsi alınarak konulur. Endoservikal küretaj da servikal kanalda displastik bir lezyon veya invaziv karsinom düşünülen her vakada tanıya yardımcı olarak yapılmalıdır.

Servikal kanser klinik olarak evrelendirilir. Spekulum muayenesi sonrası kolposkopik veya punch biyopsi ile kesin tanı konulur. Bimanuel muayene, sistoskopi, rektoskopi evrelendirmede yapılabilen klinik uygulamalardır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) , manyetik rezonans görüntüleme (MRG) , pozitron emisyon tomografisi (PET) ve transvajinal ultrason klinik evrelemeye yardımcı olan görüntüleme yöntemleridir. Özellikle MRG tümör boyutunu göstermekle beraber tümörün komşu organlara uzanımı hakkında da bilgi verir. Bilgisayarlı tomografi ise uzak metastaz

ve lenf nodu boyutlarını saptamada yardımcıdır. Servikal kanserde FİGO klinik evrelendirme sistemi standart olarak kullanılmaktadır.

FİGO Evrelemesi:

Evre IA: Tümör sadece mikroskopik olarak görülebilir.

Evre IA1: Stromal invazyon 3 mm den küçük ve tümör 7 mm den geniş değildir.

Evre IA2: Stromal invazyon 3 - 5 mm arasında ve tümör 7 mm den geniş değildir.

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

Bütün gros lezyonlar yüzeysel invazyon olsa dahi Evre IB kanserlerdir.

Evre IB1: 4 cm den küçük klinik lezyonlar

Evre IB2: 4 cm den büyük klinik lezyonlar

Evre II: Tümör serviksi aşmış, fakat pelvis duvarına ulaşmamıştır. Vajen tutulumu olabilir ancak alt 1/3'e ulaşmamıştır

Evre IIA: Belirgin parametrial infiltrasyon yok. Vajenin üst 2/3'üne kadar tutulum vardır

Evre IIB: Belirgin parametrial infiltrasyon vardır, ancak pelvis yan duvarına ulaşmamıştır.

Evre III: Tümör pelvik duvara kadar ulaşmamıştır. Rektal muayenede tümörle pelvik duvar arasında serbest aralık yoktur. Tümör vajen alt 1/3 unu infiltrite etmiştir. Hastalarda hidronefroz ve/veya nonfonksiyonel böbrek bulguları vardır.

Evre IIIA: Pelvis duvarına ulaşmamıştır, fakat vajen alt 1/3'ü infiltridir.

Evre IIIB: Tümör pelvis duvarına ulaşmış veya hidronefroz veya nonfonksiyonel böbrek vardır.

Evre IV: Tümör gerçek pelvisi aşmış veya klinik olarak mesane ve/veya rektum mukozası tutulumu vardır.

Evre IVA: Tümörün komşu pelvik organlara yayılımı

Evre IVB: Uzak organlara yayılım

Evre 1B2 olguların standart tedavisi olmamakla birlikte dünyada halen tartışmalıdır. Primer kemoradyoterapi, neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal histerektomi ve radikal histerektomi sonrası adjuvan radyoterapi veya kemoradyoterapi majör tedavi şekilleridir.

Cerrahi sonrası prognozu belirleyen faktörler: lenf nodu tutulumunun varlığı, tümörün çapı, stromal invazyon derinliği, lenfovasküler alan ve parametrium tutulum durumu, histolojik tip ve vajinal cerrahi sınırlardır (7).

Çalışmamızın amacı evre 1B2 olgularda genel ve hastalıksız sağkalıma olan etkisi olan parametreleri araştırmak ve neoadjuvan kemoterapinin bu olgulardaki genel, hastalıksız sağkalıma ve patolojik bulgulara olan etkisini saptamaktır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2007- Ocak 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bölümünde retrospektif olarak yürütülmüştür. Şubat 2007 ile Ocak 2015 tarihleri arasında tedavi edilen evre 1B2 servikal kanserli hastalar araştırma kapsamına alındı.

Toplam 119 olgu olup ortalama takip süresi 35 (1-100) aydı. Hastalar merkezimizde muayene ile birlikte, görüntüleme tetkikleri ve patoloji sonuçları ile birlikte değerlendirilip klinik olarak evrelendirildi. Hastalardan 36 tanesine neoadjuvan tedavi uygulandı, 83 hastaya ise herhangi bir neoadjuvan tedavi verilmedi. Hastaların tamamına tip 3 (Querleu-Marrow tip C2) histerektomi ile level 3 lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Ortalama yaş 56 (32-85), ortalama gravida 4(0-13), parite 3(0-13) idi. Hastaların %36,1i (n=43) sigara kullanıyordu. (Tablo 1)

Tablo 1. İncelenen Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

	n	% / Medyan (min-maks)
Yaş (yıl)	119	56 (32-85)
Gravida	119	4 (0-13)
Parite	119	3 (0-13)
Sigara Kullanma Durumu		
Kullanmıyor	76	63,9
Kullanıyor	43	36,1

%%: Yüzde

Hastaların %29,4'ünün (n=35) smear sonucu pozitif olup %82,4'ünden (n=98) serviks biyopsisi alınmıştı. Alınan serviks biyopsilerinin %89,8'inin (n=88) sonucu skuamoz hücreli kanserdi. Hastaların patoloji sonucuna bakıldığında ise %84,9'sinin (n=101) skuamoz hücreli kanser olduğu görüldü (Tablo 2). Olguların cerrahi sonrası patoloji sonuçları incelendi (Tablo 3). Hastalarda ortalama eksize edilen pelvik lenf nodu sayısı 29, paraaortik lenf nodu sayısı ise 10 idi. Vakalar neoadjuvan tedavi ve adjuvan tedavi alım durumlarına göre gruplandırıldı (Tablo 4).

Tablo 2. Olguların Histolojik Sonuçları

	n	%
Smear Sonucu		
Negatif	84	70,6
Pozitif	35	29,4
Serviks Biyopsisi Alınma Durumu		
Alınmamış	21	17,6
Alınmış	98	82,4
Skuamoz hücreli kanser	88	89,8
Adenokanser	9	9,2
Adenoskuamöz kanser	1	1,0
Patoloji sonuçları (n=119)		
Skuamoz hücreli kanser	101	84,9
Adenoskuamoz kanser	8	6,7
Adenokanser	7	5,9
Diğer	3	2,5
Patoloji Sonucu-2 (n=119)		
Skuamoz hücreli kanser	101	84,9
Diğer	18	15,1

p: Yüzde

Tablo 3. Olguların Patoloji Sonuçları

	n	% / Medyan (min-maks)
İnvazyon Derinliği (n=116*)		
<%50	7	6,0
≥%50	58	50,0
Tam kat	51	44,0
Parametrium Tutulumu		
Yok	84	70,6
Var	35	29,4
Parametrium Cerrahi Sınır Pozitifliği (n=33**)		
Yok	29	87,9
Var	4	12,1
Lenfovasküler Tutulum		
Yok	26	21,8
Var	93	78,2
Vajen Tutulumu		
Yok	93	78,2
Var (üst 1/3)	26	21,8
Vajen Cerrahi Sınır Pozitifliği (n=26)		
Yok	14	53,8
Var	12	46,2
Lenf Nodu Tutulumu		
Yok	72	60,5
Var	47	39,5
Toplanan Pelvik Lenf Nodu Sayısı	119	29 (3-83)
Tutulum Olan Pelvik Lenf Nodu Sayısı	46	2 (1-14)
Toplanan Paraaortik Lenf Nodu Sayısı	119	10 (0-34)
Tutulum Olan Paraaortik Lenf Nodu Sayısı	14	2 (1-9)

p: Yüzde

- * 3 hastanın stromal invazyonu tam olarak değerlendirilememiştir.
- **2 hastanın parametrium cerrahi sınır pozitifliği tam olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 4. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi Alma Durumu ve Alınan Tedaviler

	n	%
Neoadjuvan Tedavi Alma Durumu		
Almamış	83	69,7
Almış	36	30,3
Taksol+sisplatin	15	41,7
Taksol+karboplatin	12	33,3
Vinkristin+Bleomisin+sisplatin	3	8,3
Sisplatin+RT+BRT	3	8,3
KKRT	2	5,6
Sisplatin+RT+BRT	1	2,8
Adjuvan Tedavi Alma Durumu		
Almamış	36	30,3
Almış	83	69,7
Kemoradyoterapi	50	60,2
Radyoterapi	15	18,1
RT+BRT	6	7,2
Sandviç tedavi	3	3,6
Taksol+Karboplatin	1	1,2
Bilinmiyor	1	1,2
Etoposid+ Sisplatin	1	1,2
Gemzar+Sisplatin+RT	1	1,2
KT+RT+BRT	3	4,8
Taksol+Karbo+Sisplatin+RT	1	1,2

%: Yüzde

Tablo 5. Nüks ve Komplikasyon Gelişme Durumu ile Mortalite Durumunun Dağılımı

	n	% / Medyan (min-maks)
Nüks Gelişme Durumu		
Gelişmemiş	81	68,1
Gelişmiş	38	31,9
Komplikasyon Gelişme Durumu		
Gelişmemiş	80	69,2
Gelişmiş	39	30,8
İntraoperatif Komplikasyonlar (n=15)		
Mesane yaralanması	6	40,0
Üreter yaralanması	4	26,7
Damar Yaralanması	4	26,7
Rektum yaralanması	1	6,7
Postoperatif Komplikasyonlar (n=24)		
Vezikovajinal fistül	6	25,0
Lenfösel	4	16,7
Hidroureteronefroz	4	16,7
Rektovajinal fistül	3	12,5
Koloüretal fistül	1	4,2
Yara yeri enfeksiyonu	1	4,2
İnkontinans	1	4,2
Mesane disfonksiyonu	1	4,2
Lenfödem	1	4,2
Akut böbrek yetmezliği	1	4,2
Komplikasyon Türü		
İntraoperatif	15	38,5
Postoperatif	24	61,5
Mortalite		
Sağ	87	73,1
Ex	32	26,9
Ölüm Nedeni		
Serviks kanseri	20	62,5
Emboli	2	6,3
Diğer kanser	1	3,1
Myokard enfarktüs	1	3,1
Sepsis	1	3,1
Ulaşılamadı	7	21,9
Takip Süresi (ay)	119	35 (1-100)

%: Yüzde

Komplikasyon gelişen hastalardan 1'inde (%4,2) operasyon sonrasında ölüm gerçekleşti.

İstatiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimumu), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi, Fisher’in Kesin Testi ve McNemar Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak uygulandı. Sağkalımın tek değişkenli analizlerde incelenmesi Log Rank testiyle yapıldı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler “enter” seçim yöntemiyle Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

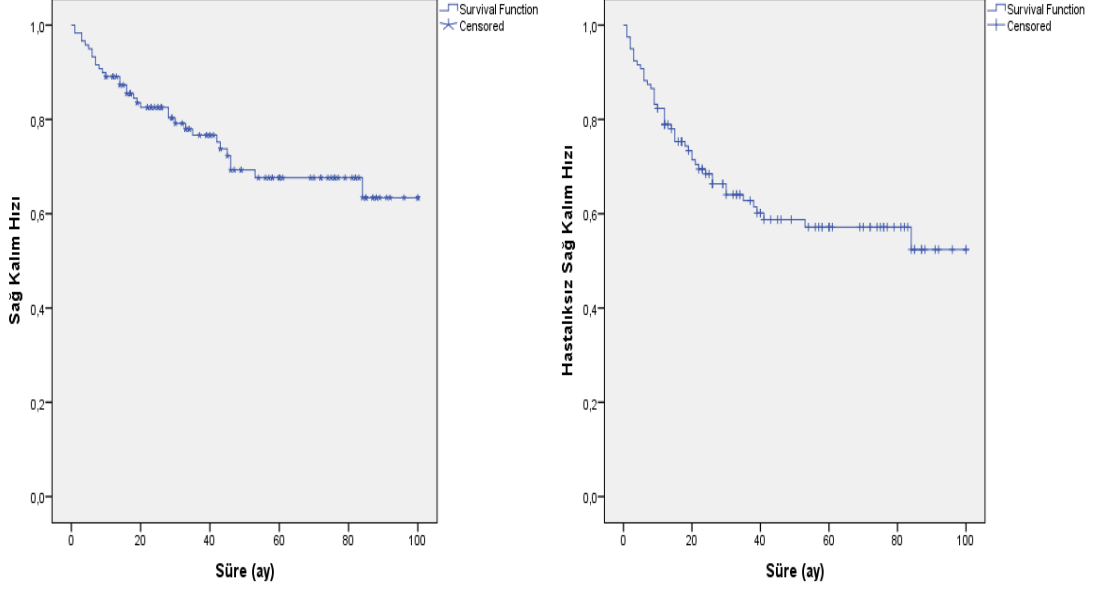
3. BULGULAR

Tablo 6. Genel ve Hastaliksız Sağkalım Alt grup Analizleri

	Beş Yıllık Genel Sağ Kalım Hızı (%)	p	Beş Hastaliksız Sağ Kalım Hızı (%)	Yıllık Sağ p
Neoadjuvan Tedavi Alma Durumu				
Almıyor	73,5	0,036	61,4	0,104
Alıyor	51,7		48,2	
Histoloji Sonucu				
Yassı epitel hücreli	68,6	0,757	58,4	0,729
Diğer	56,3		45,8	
İnvazyon Derinliği				
<%50	68,6	0,140	57,1	0,779
≥%50	74,4		59,2	
Tam kat	56,8		51,8	
Parametrium Tutulumu				
Yok	75,6	0,001	62,5	0,051
Var	48,9		44,3	
Lenfovasküler Tutulum				
Yok	85,7	0,056	72,4	0,164
Var	62,3		52,9	
Vajen Tutulumu				
Yok	73,0	0,012	60,6	0,121
Var	44,9		43,5	
Lenf Nodu Tutulumu				
Yok	80,3	0,002	67,7	0,035
Var	44,7		38,3	
Adjuvan Tedavi Alma Durumu				
Almamış	69,7	0,924	51,4	0,198
Almış	66,3		59,0	
Komplikasyon				
Yok	73	0,009	62,6	0,007
Var	57,3		46,1	
Nüks				
Yok	89,6	<0,001	-----	-----
Var	27,1		-----	-----

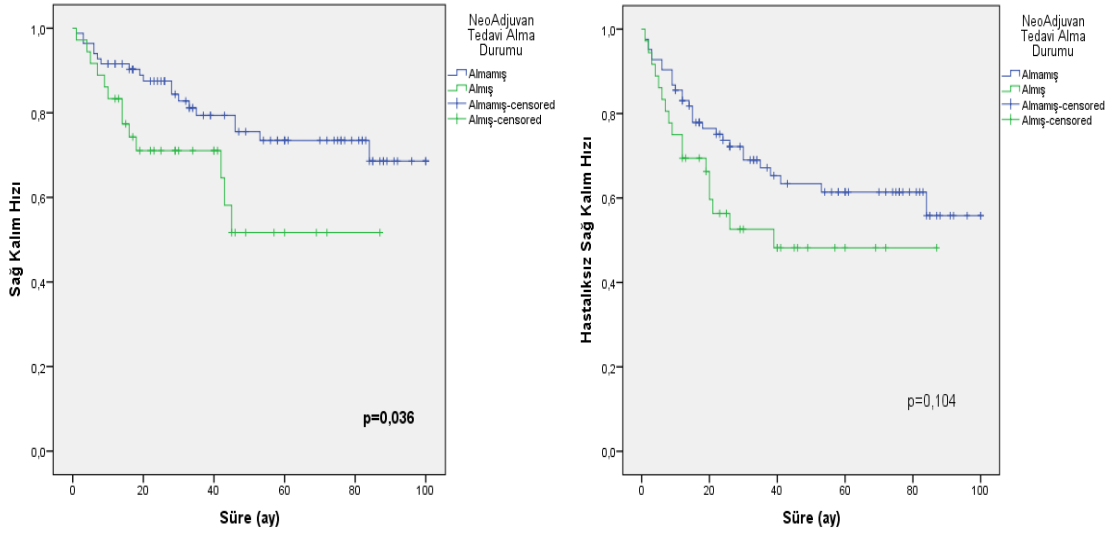
#:Yüzde

İncelenen oguların ortalama takip süresi 35 (min:1-maks:100) ay iken; 5 yıllık genel sağ kalım hızı %67,6, hastaliksız sağ kalım hızı ise %57,2'ydi (Şekil 1). Hastaların ortalama genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım süreleri sırasıyla 74,6 (%95 GA:67,2-82,0) ve 63,8 (%95 GA:55,7-71,8) aydı.



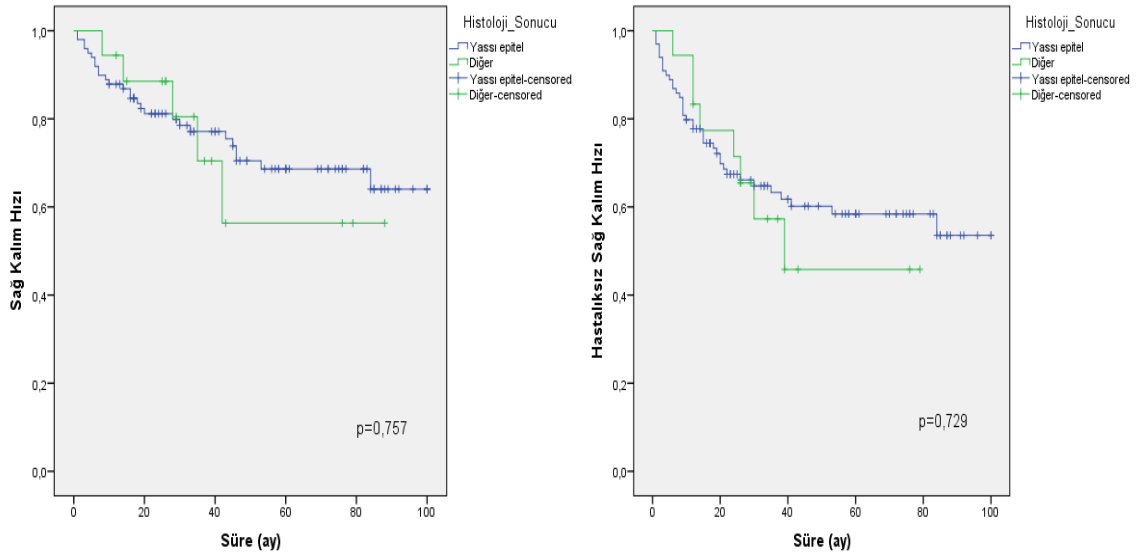
Şekil 1. Genel Sağ Kalım ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

İncelenen hastalardan neoadjuvan tedavi almayanların 5 yıllık genel sağ kalım hızı %73,5, hastaliksız sağ kalım hızı ise %61,4 iken neoadjuvan tedavi alanlarda bu hızlar sırasıyla %51,7 ve %48,2'ydi. Neoadjuvan tedavi almayanların ortalama genel sağ kalım süresi 79,2 (%95 GA:71,1-87,3) ay, hastaliksız ortalama sağ kalım süresi 67,7 (%95 GA:58,4-77,1) ay iken neoadjuvan tedavi alanların ortalama genel sağ kalım süresi 56,3 (%95 GA:43,4-69,1) ay, hastaliksız ortalama sağ kalım süresi 49,2 (%95 GA:36,3-62,1) aydı. Neoadjuvan tedavi alanlarla almayanların genel sağ kalım hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,036$), hastaliksız sağ kalım hızları benzerdi ($p=0,170$). Neoadjuvan tedavi almayanların genel sağ kalım hızı alanlardan anlamlı olarak yüksekti (Şekil 2).



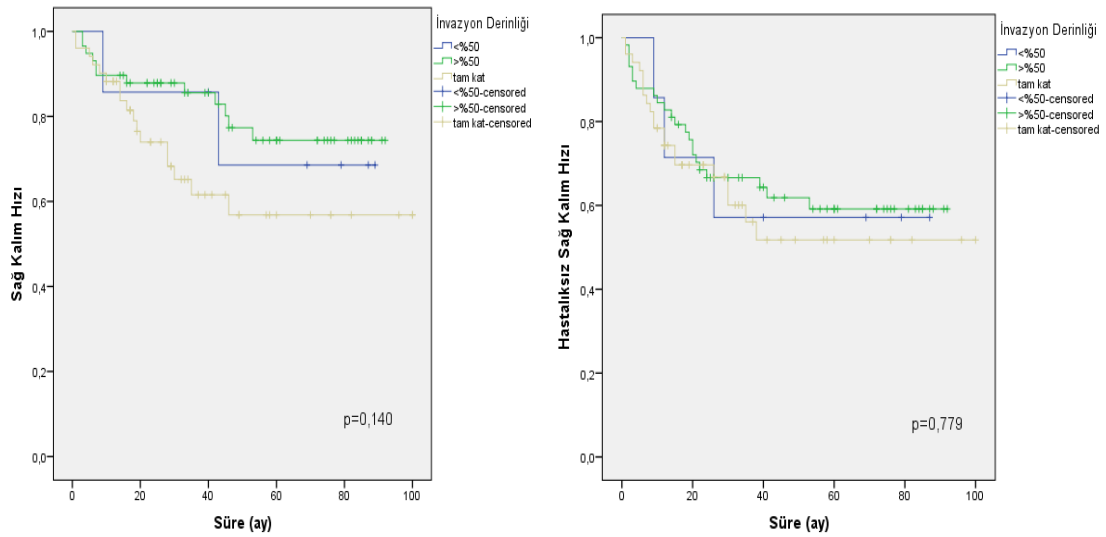
Şekil 2. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

Araştırma kapsamında incelenen hastaların histoloji sonucuna göre sağ kalım hızlarına bakıldığında; patoloji sonucu skuamoz hücreli kanser olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım hızı %68,6, hastaliksız sağ kalım hızı %58,4 iken patoloji sonucu diğer histolojik tiplerde olanların 5 yıllık sağ kalım hızı %56,3, hastaliksız sağ kalım hızı %45,8'di. Skuamoz hücreli kanseri olanların ortalama genel sağ kalım süresi 74,9 (%95 GA:66,9-82,8) ay, hastaliksız ortalama sağ kalım süresi 64,2 (55,4-73,0) ay iken diğer histolojik tiplerde ortalama sağ kalım süresi 62,5 (%95 GA:44,8-80,3) ay, hastaliksız sağ kalım süresi 48,6 (%95 GA:33,4-63,8) aydı. Patoloji sonucu skuamoz hücreli kanser olanlarla diğer histolojik tipler arasında genel ve hastaliksız sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,757$, $p=0,729$) (Şekil 3).



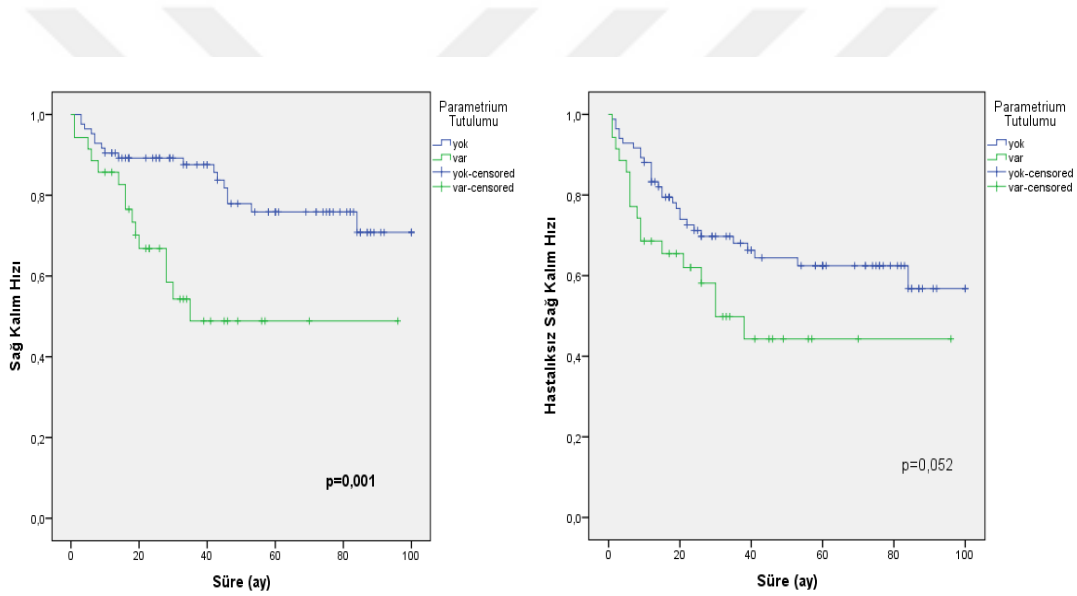
Şekil 3. Histoloji Sonucuna Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

Araştırmaya dahil edilen hastaların invazyon derinliğine göre sağ kalım hızları değerlendirildi. Buna göre; %50'nin altında invazyonu olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım hızı %68,6, hastaliksız sağ kalım hızı %57,1 iken %50 ve daha fazla invazyonu olan hastalarda bu hızlar sırasıyla %74,4 ve %59,2, tam kat invazyonu olanlarda ise sırasıyla %56,8 ve %51,8'di. Hastalardan %50'nin altında invazyonu olanların ortalama sağ kalım süresi 69,7 (%95 GA:46,7-92,7) ay iken %50 ve üzerinde olanların 75,2 (%95 GA:66,8-83,6) ay, tam kat invazyonu olanların ise 65,8 (%95 GA:52,9-78,6) aydı. Hastaliksız sağ kalım sürelerine bakılacak olursa; %50'nin altında tutulumu olanların 56,4 (%95 GA:30,1-82,8) ay iken %50 ve üzerinde invazyonu olanların 61,7 (%95 GA:51,7-71,7) ay, tam kat invazyonu olanların ise 59,9 (%95 GA:46,6-73,3) aydı. İnvazyon derinliğine göre hastaların genel ve hastaliksız sağ kalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,140$, $p=0,779$) (Şekil 4).



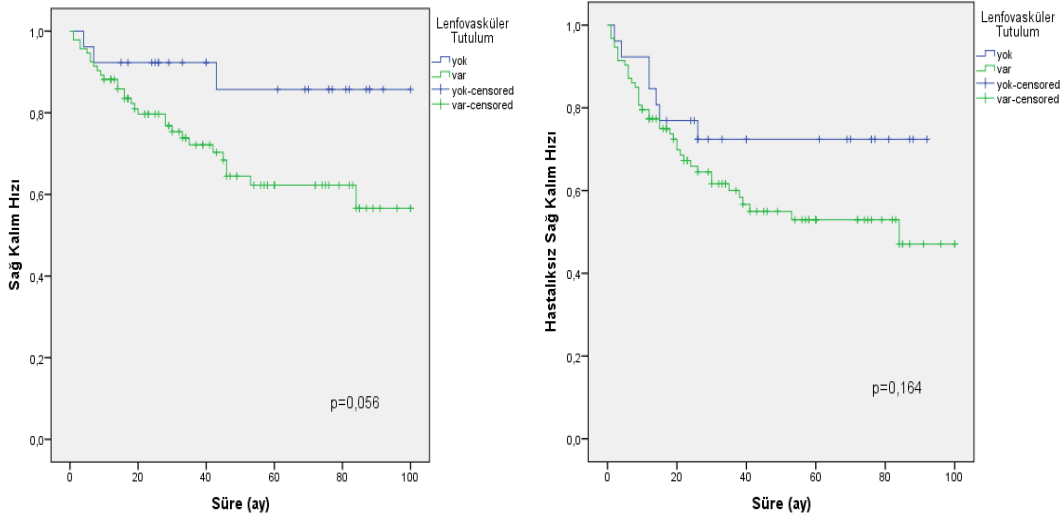
Şekil 4. İnvazyon Derinliğine Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan parametrium tutulumu olmayanların 5 yıllık genel sağ kalım hızı %75,9, hastaliksız sağ kalım hızı %62,5 iken parametrium tutulumu olanların genel sağ kalım hızı %48,9, hastaliksız sağ kalım hızı %44,3'tü. Parametrium tutulumu olmayanların ortalama genel sağ kalım süresi 81,7 (%95 GA:74,1-89,4) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 68,4 (%95 GA:59,3-77,6) ay iken parametrium tutulumu olanların ortalama genel sağ kalım süresi 56,2 (%95 GA:41,6-70,9) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 50,9 (35,9-65,9) aydı. Parametrium tutulumuna göre 5 yıllık genel sağ kalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,001$), hastaliksız sağ kalım hızları benzerdi ($p=0,052$). Parametrium tutulumu olmayanların 5 yıllık genel sağ kalım hızı parametrium tutulumu olanlardan anlamlı olarak yüksekti (Şekil 5).



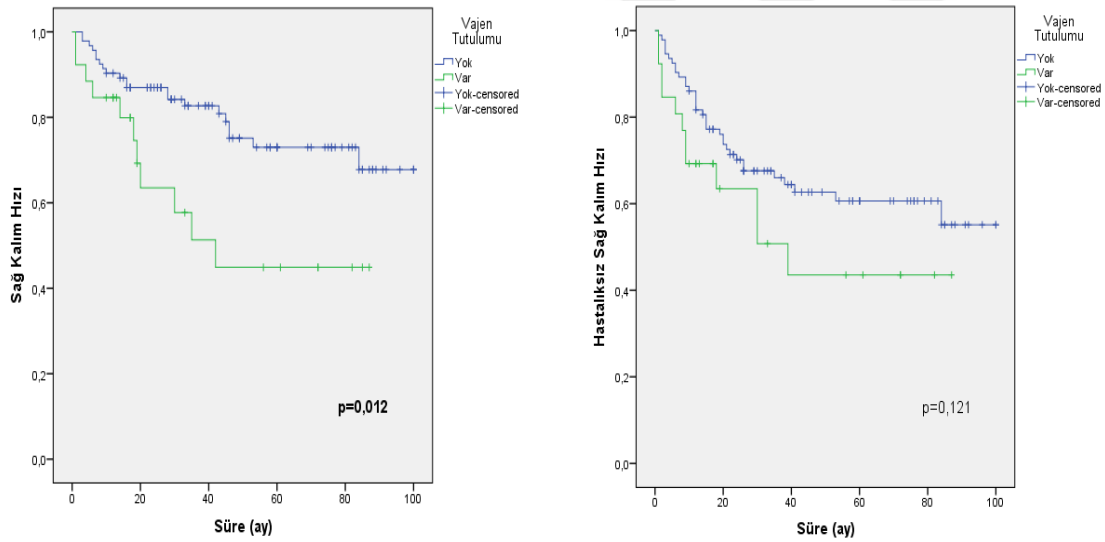
Şekil 5. Parametrium Tutulumuna Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

İncelenen hastalardan lenfovasküler tutulumu olmayanların 5 yıllık genel sağ kalım hızı %85,7, hastaliksız sağ kalım hızı %72,4 iken lenfovasküler tutulumu olanların genel sağ kalım hızı %62,3, hastaliksız sağ kalım hızı %52,9'du. Lenfovasküler tutulumu olmayanların ortalama genel sağ kalım süresi 79,5 (%95 GA:56,1-83,9) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 88,9 (%95 GA:77,3-92,6) ay iken lenfovasküler tutulumu olanların ortalama genel sağ kalım süresi 60,4 (%95 GA:51,2-69,6) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 70,4 (61,7-79,1) aydı. Lenfovasküler tutulumuna göre 5 yıllık genel ve hastaliksız sağ kalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,056$, $p=0,164$) (Şekil 6).



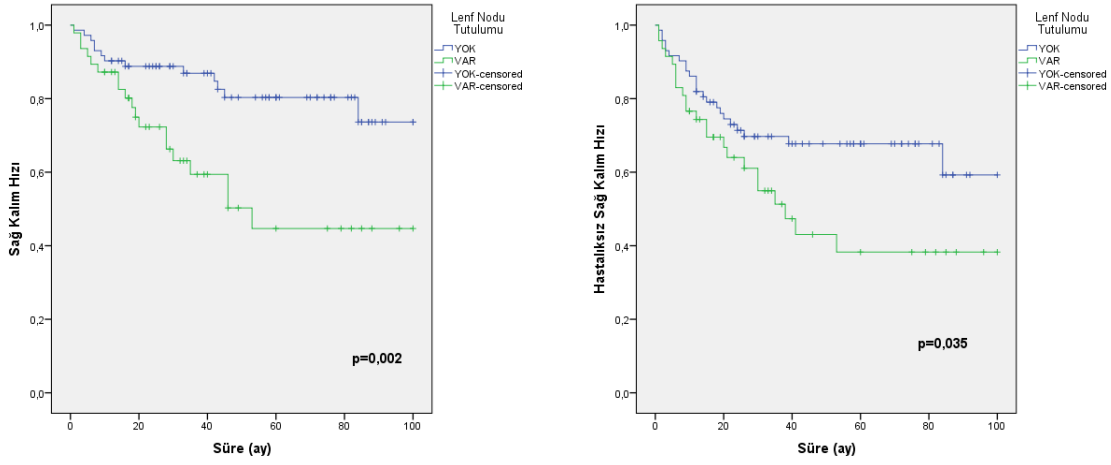
Şekil 6. Lenfovasküler Tutulumuna Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

Araştırmaya dahil edilen hastalardan vajen tutulumu olmayanların 5 yıllık genel sağ kalım hızı %73,0, hastaliksız sağ kalım hızı %60,6 iken vajen tutulumu olanların genel sağ kalım hızı %44,9, hastaliksız sağ kalım hızı %43,5'ti. Vajen tutulumu olmayanların ortalama genel sağ kalım süresi 79,1 (%95 GA:71,4-86,8) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 66,8 (%95 GA:57,9-75,6) ay iken vajen tutulumu olanların ortalama genel sağ kalım süresi 49,9 (%95 GA:34,6-65,4) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 46,9 (55,7-62,9) aydı. Vajen tutulumuna göre 5 yıllık genel sağ kalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,012$), hastaliksız sağ kalım hızları benzerdi ($p=0,121$). Vajen tutulumu olmayanların 5 yıllık genel sağ kalım hızı vajen tutulumu olanlardan anlamlı olarak yüksekti (Şekil 7).



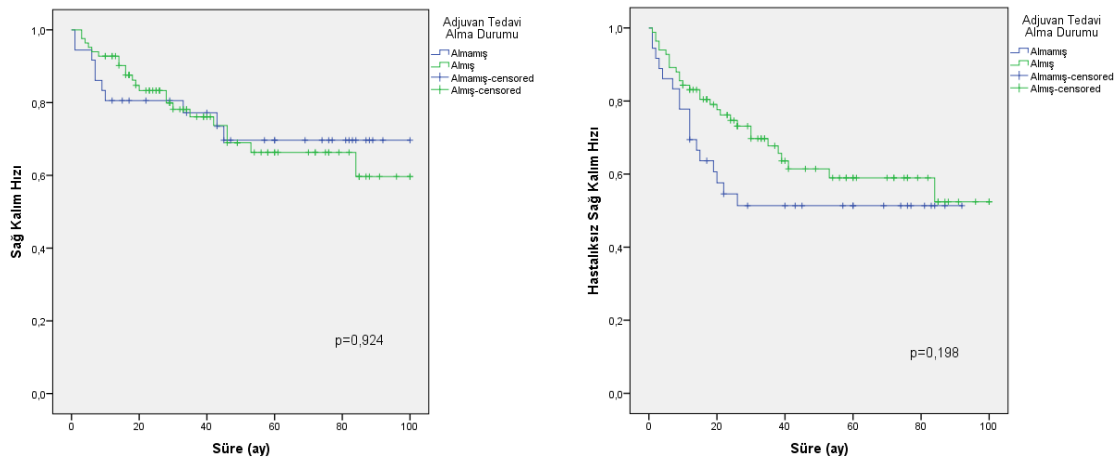
Şekil 7. Vajen Tutulumuna Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

Hastalardan lenf nodu tutulumu olmayanların 5 yıllık genel sağ kalım hızı %80,3, hastaliksız sağ kalım hızı %67,7 iken lenf nodu tutulumu olanların genel sağ kalım hızı %44,7, hastaliksız sağ kalım hızı %38,3'tü. Lenf nodu tutulumu olmayanların ortalama genel sağ kalım süresi 85,6 (%95 GA:75,6-91,6) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 70,8 (%95 GA:60,9-80,6) ay iken lenf nodu tutulumu olanların ortalama genel sağ kalım süresi 58,9 (%95 GA:45,6-72,2) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 51,3 (37,9-64,6) aydı. Lenf nodu tutulumuna göre 5 yıllık genel ve hastaliksız sağ kalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,035$). Lenf nodu tutulumu olmayanların 5 yıllık genel ve hastaliksız sağ kalım hızı lenf nodu tutulumu olanlardan anlamlı olarak yüksekti (Şekil 8).



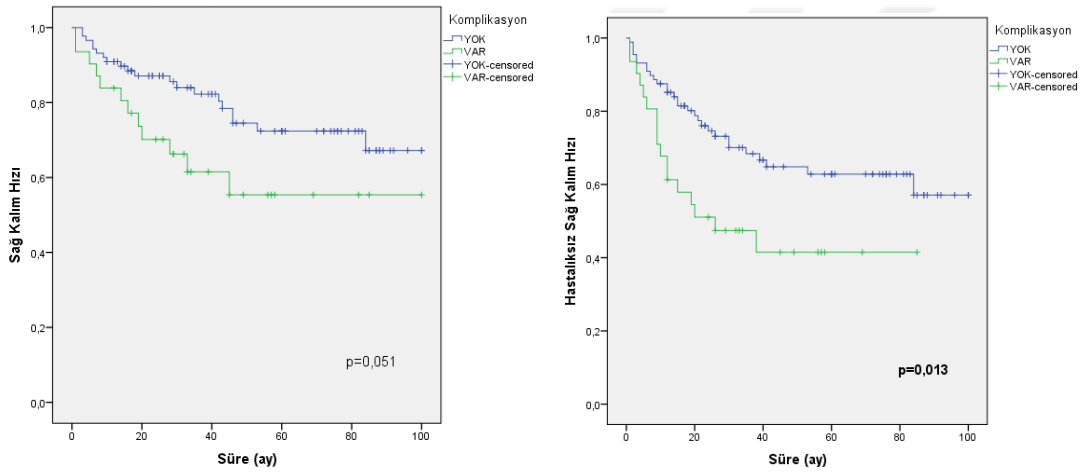
Şekil 8. Lenf Nodu Tutulumuna Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

Araştırmaya dahil edilen hastalardan adjuvan tedavi almayanların 5 yıllık genel sağ kalım hızı %69,7, hastaliksız sağ kalım hızı %51,4 iken adjuvan tedavi alanların genel sağ kalım hızı %66,3, hastaliksız sağ kalım hızı %59,0'dı. Adjuvan tedavi almayanların ortalama genel sağ kalım süresi 75,2 (%95 GA:62,2-88,3) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 52,8 (%95 GA:39,2-66,3) ay iken adjuvan tedavi alanların ortalama genel sağ kalım süresi 73,9 (%95 GA:64,9-82,9) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 66,4 (56,8-75,9) aydı. Adjuvan tedavi alma durumuna göre 5 yıllık genel ve hastaliksız sağ kalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,924$, $p=0,198$) (Şekil 9).



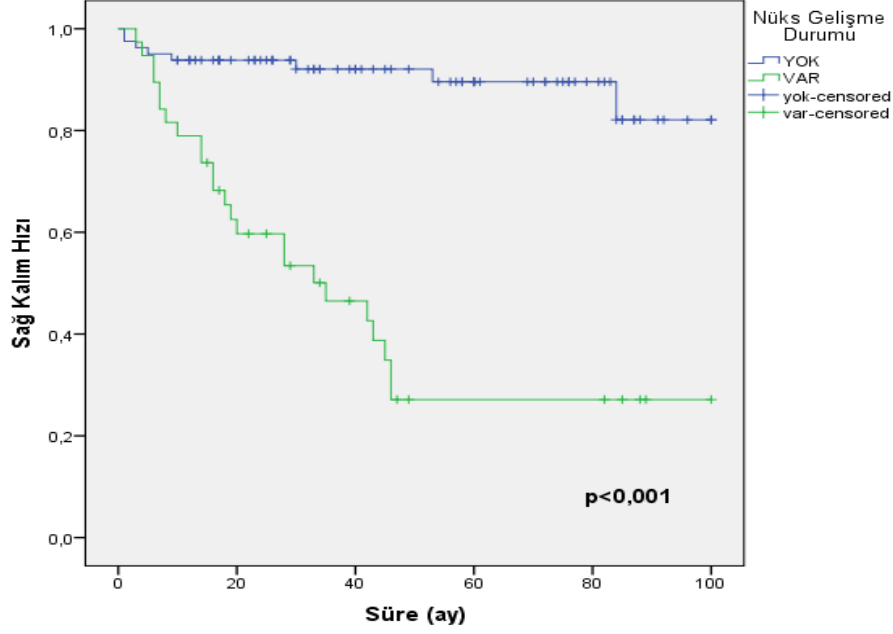
Şekil 9. Adjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan komplikasyon gelişmeyenlerin 5 yıllık genel sağ kalım hızı %72,4, hastaliksız sağ kalım hızı %62,8 iken komplikasyon gelişenlerin genel sağ kalım hızı %55,4, hastaliksız sağ kalım hızı %41,5'ti. Komplikasyon gelişmeyenlerin ortalama genel sağ kalım süresi 78,8 (%95 GA:70,8-86,8) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 69,1 (%95 GA:60,1-78,1) ay iken komplikasyon gelişenlerin ortalama genel sağ kalım süresi 63,9 (%95 GA:48,1-79,6) ay, ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 42,9 (29,5-56,3) aydı. Komplikasyon gelişme durumuna göre 5 yıllık hastaliksız sağ kalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,013$) genel sağ kalım hızları benzerdi ($p=0,051$). Komplikasyon gelişmeyenlerin 5 yıllık hastaliksız sağ kalım hızı komplikasyon gelişenlerden anlamlı olarak yüksekti (Şekil 10).



Şekil 10. Komplikasyon Gelişme Durumuna Göre Genel ve Hastaliksız Sağ Kalım Hızları

İncelenen hastalardan nüks gelişmeyenlerin 5 yıllık genel sağ kalım hızı %89,6 iken nüks gelişenlerin genel sağ kalım hızı %27,1'di. Nüks gelişmeyenlerin ortalama genel sağ kalım süresi 90,5 (%95 GA:84,2-96,7) ay iken nüks gelişenlerin ortalama genel sağ kalım süresi 44,4 (%95 GA:31,9-56,9) aydı. Nüks gelişme durumuna göre 5 yıllık genel sağ kalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Nüks gelişmeyenlerin 5 yıllık genel sağ kalım hızı nüks gelişenlerden anlamlı olarak yüksekti (Şekil 11).



Şekil 11. Nüks Gelişme Durumuna Göre Genel Sağ Kalım Hızı

Hastaliksız ve genel sağ kalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesine yönelik yapılan cox regresyon analizi sonucu, neoadjuvan tedavi alma durumunun, parametrium, vajen ve lenf nodu tutulumu ile nüks gelişme durumunun genel sağ kalımı etkileyen risk faktörleri olduğu görüldü. Hastaliksız sağ kalım hızını ise; lenf nodu tutulumu ve komplikasyon gelişme durumunun etkilediği görüldü (Tablo 6).

Tek değişkenli analizde etkili olduğu görülen değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi. Buna göre diğer değişkenlerin etkisi kontrol altına alındığında neoadjuvan tedavi alma durumunun ve nüks gelişme durumunun genel sağ kalımı belirlemede önemli prognostik faktörler olduğu görüldü. Neoadjuvan tedavi almanın almamaya göre 2,21 kat, nüks gelişmesinin gelişmemesine göre 7,62 kat dönemsel ölüm riski getirdiği saptandı. Diğer taraftan çok değişkenli analizde komplikasyon gelişme durumunun hastaliksız sağ kalımı

belirlemede prognostik faktör olduğu görüldü. Komplikasyon gelişenlerin gelişmeyenlere göre 2,11 kat dönemsel ölüm riski getirdiği saptandı (Tablo 7).



Tablo 7. Sağ Kalımı Etkileyen Risk Faktörlerinin Belirlenmesine Yönelik Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonucu

	Hastalıklı Sağ Kalım			Overall Sağ Kalım		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Yaş	1,01	0,98-1,03	0,765	1,01	0,98-1,04	0,440
Gravida	0,97	0,85-1,01	0,601	0,96	0,82-1,12	0,622
Parite	0,94	0,80-1,09	0,380	0,97	0,81-1,16	0,730
Sigara Kullanma	1,43	0,80-2,56	0,231	1,08	0,53-2,22	0,826
Neoadjuvan Tedavi Alma	1,64	0,90-2,97	0,110	2,11	1,03-4,32	0,041
Histoloji Sonucu						
Yassı Epitel Hücreli vs Diğer	1,14	0,53-2,46	0,731	0,86	0,33-2,25	0,757
İnvazyon Derinliği						
≥%50 vs <%50	0,93	0,28-3,11	0,909	0,81	0,18-3,64	0,787
Tam kat vs <%50	1,16	0,34-3,90	0,813	1,68	0,39-7,33	0,487
Parametrium Tutulumu	1,79	0,98-3,28	0,057	3,06	1,50-6,24	0,002
Lenfovasküler Tutulum	1,75	0,78-3,91	0,173	3,14	0,95-10,30	0,060
Vajen Tutulumu	1,67	0,86-3,23	0,128	2,47	1,19-5,14	0,016
Lenf Nodu Tutulumu	1,84	1,03-3,29	0,039	2,92	1,43-5,94	0,003
Adjuvan Tedavi Alma	0,68	0,37-1,24	0,204	1,04	0,49-2,20	0,925
Komplikasyon	2,11	1,15-3,85	0,015	2,04	0,99-4,18	0,052
Nüks	-----	-----	-----	8,46	3,77-18,95	<0,001

HR: Hazard ratio; GA: Güven aralığı

Tablo 8. Sağ Kalımı Etkileyen Risk Faktörlerinin Belirlenmesine Yönelik Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonucu

	Hastalıklı Sağ Kalım			Overall Sağ Kalım		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Neoadjuvan Tedavi Alma	1,57	0,84-2,91	0,155	2,21	1,04-4,70	0,039
Parametrium Tutulumu	0,99	0,49-2,03	0,998	1,74	0,69-4,37	0,240
Vajen Tutulumu	1,50	0,75-3,02	0,250	1,73	0,78-3,89	0,178
Lenf Nodu Tutulumu	1,84	0,98-3,46	0,057	2,16	0,89-5,21	0,089
Komplikasyon	1,98	1,03-3,81	0,040	1,38	0,64-2,96	0,407
Nüks	-----	-----	-----	7,62	3,30-17,60	<0,001

HR: Hazard ratio; GA: Güven aralığı

Neoadjuvan tedavi alma durumuna göre tanımlayıcı özelliklerin dağılımı tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Neoadjuvan Tedavi Alma Durumu		p
	Almamış (n=83)	Almış (n=36)	
Yaş (yıl)	56 (32-81)	56,5 (32-85)	0,488
Gravida	4 (0-11)	3 (1-13)	0,068
Parite	3 (0-11)	3 (1-13)	0,193
Sigara Kullanma Durumu			
Kullanmıyor	56 (67,5)	20 (55,6)	0,301
Kullanıyor	27 (32,5)	16 (44,4)	

Sürekli değişkenler “ortanca (min-maks)”, kategorik değişkenler ise “sayı (sütun yüzdesi)” şeklinde sunulmuştur

Araştırmaya dahil edilen hastalardan neoadjuvan tedavi alan ve almayanların yaşları, gravida ve parite sayıları ile sigara kullanma durumları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 9)

Neoadjuvan tedavi alma durumuna göre olgulara ait özelliklerin dağılımı tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumuna Göre Kitleye Ait Özelliklerin Dağılımı

	Neoadjuvan Tedavi Alma Durumu		p
	Almamış (n=83)	Almış (n=36)	
İnvazyon Derinliği Grubu (n=116*)			
<%50	3 (3,7)	4 (11,4)	0,160
≥%50	44 (54,3)	14 (40,0)	
Tam kat	34 (42,0)	17 (48,6)	
Parametrium Tutulumu			
Yok	62 (74,7)	22 (61,1)	0,202
Var	21 (25,3)	14 (38,9)	
Parametrium Cerrahi Sınır Tutulumu (n=33**)			
Yok	18 (90,0)	11 (84,6)	0,998
Var	2 (10,0)	2 (15,4)	
Lenfovasküler Tutulum			
Yok	16 (19,3)	10 (27,8)	0,430
Var	67 (80,7)	26 (72,2)	
Vajen Tutulumu			
Yok	68 (81,9)	25 (69,4)	0,203
Var (üst 1/3)	15 (18,1)	11 (30,6)	
Vajen Cerrahi Sınır Tutulumu (n=26)			
Yok	10 (66,7)	4 (36,4)	0,257
Var	5 (33,3)	7 (63,6)	
Lanf Nodu Tutulumu			
Yok	49 (59,0)	23 (63,9)	0,769
Var	34 (41,0)	13 (36,1)	
Toplanan Pelvik Lenf Nodu Sayısı	30 (12-83)	27,5 (3-64)	0,072
Tutulmuş Olan Pelvik Lenf Nodu Sayısı	2 (1-12)	2 (1-14)	0,538
Toplanan Paraaortik Lenf Nodu Sayısı	7 (0-34)	5,5 (0-22)	0,235
Tutulmuş Olan Paraaortik Lenf Nodu Sayısı	2 (1-9)	1 (1-7)	0,769
Adjuvan Tedavi Alma Durumu			
Almamış	22 (26,5)	14 (38,9)	0,257
Almış	61 (73,5)	22 (61,1)	
Nüks Gelişme Durumu			
Gelişmemiş	59 (71,1)	22 (61,1)	0,391
Gelişmiş	24 (28,9)	14 (38,9)	
Koplikasyon Gelişme Durumu			
Gelişmemiş	57 (68,7)	23 (63,9)	0,765
Gelişmiş	26 (31,3)	13 (36,1)	
Komplikasyon Türü			
İntraoperatif	11 (42,3)	4 (30,8)	0,727
Postoperatif	15 (57,7)	9 (69,2)	
Tümör Çapı (cm) (n=115)	5 (4-8)	3 (1-11)	<0,001

Sürekli değişkenler “ortanca (min-maks)”, kategorik değişkenler ise “sayı (sütun yüzdesi)” şeklinde sunulmuştur

* 3 hastanın stromal invazyonu tam olarak değerlendirilememiştir.

** 2 hastanın parametrium cerrahi sınır pozitifliği tam olarak değerlendirilememiştir.

Neoadjuvan tedavi alan ve almayan hastalar arasında tümör çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Neoadjuvan tedavi alan hastaların tümör çapı almayanlardan anlamlı olarak küçüktü (Tablo 10).

Diğer taraftan neoadjuvan tedavi alma durumuna göre invazyon derinliği, parametrium ve cerrahi sınır tutulumu, lenfovasküler tutulum, vajen ve cerrahi sınır tutulumu, lenf nodu tutulumu, toplanan ve tutulum olan pelvik lenf nodu sayısı ile toplanan ve tutulum olan paraaortik lenf nodu sayısı, adjuvan tedavi alma durumu, nüks ve komplikasyon gelişme durumları ile komplikasyon gelişenlerin komplikasyon türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

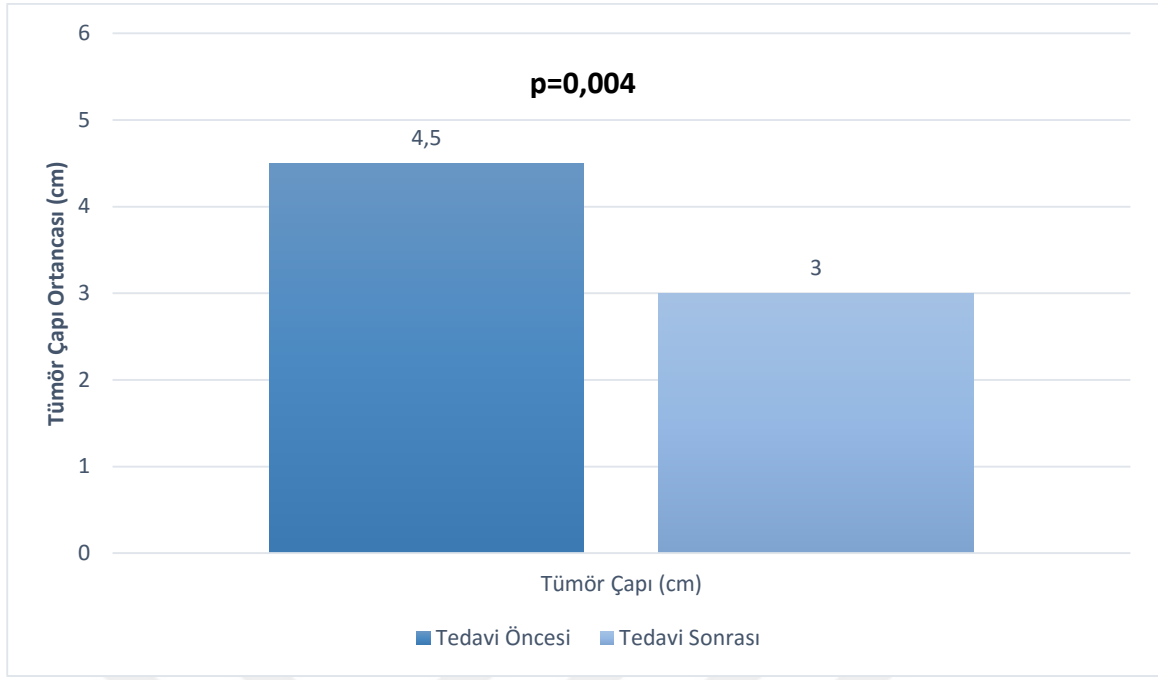
Neoadjuvan tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bazı klinik özelliklerinin dağılımı tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Neoadjuvan Tedavi Öncesi ve Sonrası Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

(n=36)	Neoadjuvan Tedavisi Sonrası		p
	Yok Sayı (%*)	Var Sayı (%*)	
	Parametrium Tutulumu		
	Yok	3 (21,4)	0,057
	Var	11 (50,0)	
	Vajen Tutulumu		
Neoadjuvan Tedavisi Öncesi	Yok	6 (26,1)	0,791
	Var (üst 1/3)	5 (38,5)	
	Lenf Nodu Tutulumu		
	Yok	2 (14,3)	0,022
	Var	11 (50,0)	

*Satır yüzdesi

Neoadjuvan tedavisi öncesinde lenf nodu tutulumu olan 22 hastanın %50,0’ında (n=11) tedavi sonrasında da tutulum varken tedavi öncesi lenf nodu tutulumu olmayan 14 hastanın %85,7’sinde (n=12) tedavi sonrasında da lenf nodu tutulumu yoktu. Neoadjuvan tedavisi öncesiyle sonrası arasında lenf nodu tutulum durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,022$). Tedavi öncesi lenf nodu tutulumu olan hasta sayısı tedavi sonrası yarı yarıya azalmıştı. Diğer taraftan neoadjuvan tedavi öncesiyle sonrası arasında parametrium ve vajen tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).



Şekil 12. Neoadjuvan Tedavisi Öncesi ve Sonrası Arasında Tümör Çapının Dağılımı

Neoadjuvan tedavi alan hastaların tedavi öncesi tümör çapı ortancası 4,5 (0,5-8,6) cm iken tedavi sonrası 3 (1-11) cm'ydi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası arasında tümör çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Tedavi sonrası tümör çapı tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü (Şekil 12).

Komplikasyon gelişme durumuna göre tanımlayıcı özelliklerin dağılımı tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Komplikasyon Gelişme Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Komplikasyon Gelişme Durumu		P
	Gelişmemiş (n=80)	Gelişmiş (n=39)	
Yaş (yıl)	56 (33-85)	58 (32-82)	0,491
Gravida	3,5 (0-11)	4 (1-13)	0,839
Parite	3 (0-10)	3 (0-13)	0,945
Sigara Durumu	Kullanma		
Kullanmıyor	52 (65,0)	24 (61,5)	0,868
Kullanıyor	28 (35,0)	15 (38,5)	

Sürekli değişkenler "ortanca (min-maks)", kategorik değişkenler ise "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur

Araştırmaya dahil edilen hastalardan komplikasyon gelişenlerle gelişmeyenlerin yaşları, gravida ve parite sayıları ile sigara kullanma durumları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Komplikasyon gelişme durumuna göre kitleye ait özelliklerin dağılımı tablo13'de sunulmuştur.

Tablo 13. Komplikasyon Gelişme Durumuna Göre Kitleye Ait Özelliklerin Dağılımı

	Komplikasyon Gelişme Durumu		p
	Gelişmemiş (n=80)	Gelişmiş (n=39)	
İnvazyon Derinliği Grubu (n=116)			
<%50	6 (7,7)	1 (2,6)	0,004
≥%50	46 (59,0)	12 (31,6)	
Tam kat	26 (33,3)	25 (65,8)	
Parametrium Tutulumu			
Yok	65 (81,2)	19 (48,7)	0,001
Var	15 (18,8)	20 (51,3)	
Parametrium Cerrahi Sınır Tutulumu (n=33)			
Yok	12 (85,7)	17 (89,5)	0,998
Var	2 (14,3)	2 (10,5)	
Lenfovasküler Tutulum			
Yok	18 (22,5)	8 (20,5)	0,992
Var	62 (77,5)	31 (79,5)	
Vajen Tutulumu			
Yok	64 (80,0)	29 (74,4)	0,644
Var (üst 1/3)	16 (20,0)	10 (25,6)	
Vajen Cerrahi Sınır Tutulumu (n=26)			
Yok	8 (50,0)	6 (60,0)	0,701
Var	8 (50,0)	4 (40,0)	
Lenf Nodu Tutulumu			
Yok	50 (62,5)	22 (56,4)	0,661
Var	30 (37,5)	17 (43,6)	
Toplanan Pelvik Lenf Nodu Sayısı			
Tutulum Olan Pelvik Lenf Nodu Sayısı (n=46)	29,5 (3-83)	28 (8-54)	0,542
Toplanan Paraaortik Lenf Nodu Sayısı	2 (1-12)	2 (1-14)	0,191
Tutulum Olan Paraaortik Lenf Nodu Sayısı (n=14)	5 (0-34)	10 (0-21)	0,376
	2,5 (1-9)	1,5 (1-4)	0,414
Adjuvan Tedavi Alma Durumu			
Almamış	23 (28,7)	13 (33,3)	0,765
Almış	57 (71,3)	26 (66,7)	
Nüks Gelişme Durumu			
Gelişmemiş	59 (73,8)	22 (56,4)	0,090
Gelişmiş	21 (26,3)	17 (43,6)	

Sürekli değişkenler “ortanca (min-maks)”, kategorik değişkenler ise “sayı (sütun yüzdesi)” şeklinde sunulmuştur

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan komplikasyon gelişenlerin %65,8'inde (n=25) tam kat tutulum mevcutken %31,6'sında (n=12) %50 ve daha fazla, %2,6'sinde (n=1) ise %50'den daha az tutulum vardı. Komplikasyon gelişmeyenlerin ise; %33,3'ünde (n=26) tam kat, %59,0'ında (n=46) %50 ve daha fazla, %7,7'sinde (n=6) ise %50'den daha az tutulum vardı. Hastaların komplikasyon gelişme durumuna göre invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004). Komplikasyon gelişen hastalar içinde tam kat tutulum olanların yüzdesi komplikasyon gelişmeyenlerden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 13).

Ayrıca komplikasyon gelişen hastaların %51,3'ünde (n=20) parametrium tutulumu görülürken komplikasyon gelişmeyenlerin %18,8'inde (n=15) parametrium tutulumu vardı. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında parametrium tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001). Komplikasyon gelişen hastalar içinde parametrium tutulumu olanların yüzdesi komplikasyon gelişmeyenlerden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 13).

Diğer taraftan komplikasyon gelişme durumuna göre parametrium cerrahi sınır tutulumu, lenfovasküler, vajen, vajen cerrahi sınır ve lenf nodu tutulumları, toplanan ve tutulum olan pelvik lenf nodu sayısı ile paraaortik lenf nodu sayısı, adjuvan tedavi alma durumu ve nüks gelişme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13).

4. TARTIŞMA

Servikal kanser'in ülkemizdeki insidansı 1686/100.000 olup ölüm hızı 663/100.000'dür.(2) Bu çalışmadaki servikal kanser olgularının tamamı evre 1B2 idi. Erken evre servikal kanserde 5 yıllık sağkalım % 92 iken bütün evrelerde bu oran % 72dir. (8)

Lenf nodu tutulumu yönünden incelendiğinde literatürde yapılan birçok çalışmada lenf nodu tutulumunun sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı belirtilmiştir. (9) 117 hasta içeren bir Japon çalışmasında da lenf nodu tutulumuna göre hastalar iki gruba ayrılmış ve lenf nodu tutulumu olan grupta 5 yıllık sağkalım %52, olmayan grupta ise %89 olarak saptanmış.(p değeri=0,0005) (10). Lenf nodu tutulumunun olması literatürde servikal kanser prognozu için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görmektedir (11). Monaghan ve arkadaşlarının 1990 yılında yayınlamış oldukları 498 vakayı kapsayan çalışmalarında lenf nodu negatif olgularda 5 yıllık sağkalım %91 olarak, lenf nodu tutulumu pozitif olan olgularda %51 olarak bulmuşlardır(12). Kim ve arkadaşlarının yaptığı 2000 yılında yayınlanan 366 hastayı içeren çalışmada lenf nodu negatif olgularda 5 yıllık sağkalım %95, lenf nodu tutulumu pozitif olan olgularda ise %78 olarak bulunmuştur (13). Çalışmada bunu destekler sonuçlar izlenmiştir. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda lenf nodu tutulumunun istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olması bu tedavinin genel sağkalıma etkisi olma ihtimalini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada tedavinin genel sağkalımda anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.

Parametrium tutulum açısından olgular analiz edildiğinde parametrium tutulumu olan olgularda genel sağkalım oranı tutulum olmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. (p değerleri <0,05). Literature bakıldığında Burghardt ve arkadaşlarının yaptığı 3 merkezi kapsayan 1,004 vakayı inceleyen çalışmada parametrium tutulumu olan olgularda 5 yıllık sağkalım %62,4, parametrium tutulumu olmayan olgularda ise bu oran %85.8 olarak saptanmıştır (14). Parametrium tutulumları açısından çalışmadaki sonuçlar literatür çalışmalarına yakın çıkmıştır. Parametrium tutulumu servikal kanser için prognostik bir faktördür. Bu çalışmada neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi sonrasında parametrium tutulumlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir etki izlenmemiştir.

Histolojik tipler arasındaki farklar incelendiğinde; Literatür çalışmaları birçok merkez tarafından adenokanser histolojik tip'in kötü prognostik faktör olduğunu belirtmiştir(13,15,16). Amerikan Cerrahlar Derneği 1984 ile 1990 yılları arasında tedavi edilen (11), 157 vakayı kapsayan çalışmalarında ise 9,351 (%83,8) tane skuamoz hücreli servikal kanser, 1,405 (%12,6) adenokanser ve 401 adenoskuamoz hücreli servikal kanser

vakası incelenmiştir. Klinik olarak evrelenen 1B olgularda histolojik tip'in genel sağkalıma bir etkisi gösterilememiştir. Bu çalışmada da skuamoz ve non-skuamoz histolojileri karşılaştırıldığında GS %68,6 GS %56,3; HS %58,4 HS %45,8 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç ortaya çıkmamıştır.

Neoadjuvan kemoterapi ilk 1980'li yıllarda büyük beklentilerle kullanılmış, fakat lokal kontrolde ve genel sağkalımda bir fayda sağlayamadığı belirtilmiştir. (17). Çalışmada çıkan bulgulara göre Neoadjuvan kemoterapi alan grup ile almayan grup karşılaştırıldığında ise alan grubun genel sağkalımı 56,3 hastalıksız sağkalımı 49,2 ay olarak, almayan grubun ise genel sağkalımı 79,2 hastalıksız sağkalımı 67,7 ay olarak bulunmuştur. Neoadjuvan kemoterapi tedavisinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi istatistiksel olarak gösterilememiştir. Literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırsak Benedetti-Panici ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada neoadjuvan kemoterapi aldıktan sonra radikal histerektomi yapılan vakalarda, neoadjuvan kemoterapinin hastalıksız ve genel sağkalımda yarar sağladığını görülmüştür (17) . Aynı çalışmada neoadjuvan kemoterapiye yanıt olan olgularda lenf nodu tutulumunun ve mikrometastazların azaldığı, tümör çapının ise küçüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada da neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında parametrium, vajen, lenf nodu tutulumları ve tümör çapları karşılaştırılmış olup, ortalama tümör çaplarında ve lenf nodu tutulumları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan evre 1B2 ve 2A2 serviks kanseri tanısı alan toplam 70 vakayı inceleyen, radikal histerektomi ve adjuvan kemoradyoterapi, primer kemoradyoterapi, neoadjuvan kemoterapi takiben radikal histerektomi, neoadjuvan kemoradyoterapi takiben radikal histerektomiye karşılaştıran bir çalışmada bu 4 farklı tedavi modalitesi arasında genel ve hastalıksız sağkalımda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. (18). Çinde yapılan toplam 1302 (406 neoadjuvan kemoterapi alan, 896 radikal histerektomi yapılan) olguyu içeren bir meta-analizde neoadjuvan kemoterapinin genel sağkalım'a istatistiksel açıdan bir etkisi gösterilememiştir(11). Aynı meta-analizde neoadjuvan kemoterapinin lenf nodu metastazlarını anlamlı şekilde azalttığı, böylece neoadjuvan kemoterapinin genel sağkalıma katkısı olabileceği vurgulanmıştır.

Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili başka bir çalışmada ise neoadjuvan kemoterapinin cerrahiye ve cerrahi sonrasındaki patolojik bulgulara etkileri araştırılmış, operasyon süresi, operasyondaki kan kaybı, lenf nodu metastaz sayıları, vajen cerrahi sınırları, parametrial tutulumları karşılaştırılmış ve neoadjuvan alan ile almayan gruplar arasında bu parametrelerde istatistiksel olarak bir anlam saptanamamıştır (19). Aynı çalışmada neoadjuvan

kemoterapi alan ve almayan grupların genel ve hastaliksız sağkalımları araştırılmış (19). Neoadjuvan kemoterapi alan grubun 5 yıllık sağkalımı %85, almayan grubun ise %82 olarak bulunmuş olup bu iki grup arasında sağkalımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Neoadjuvan kemoterapi seçilmiş vakalarda güncel olarak dünyada ve ülkemizde kullanılmakla birlikte lenf nodu tutulumuna ve tümör çaplarına istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi bulunmakla birlikte, çalışmada genel ve hastaliksız sağkalıma etkisi bulunamamıştır. Lokal ileri evre servikal kanser tanısı alan vakalar preoperatif muayene ve görüntüleme yöntemleri yardımıyla klinik olarak değerlendirilip seçilen vakalarda cerrahi ilk seçenek olarak düşünülebilir.

Bu çalışmada olgu sayıları sınırlıdır, daha kesin sonuçlar elde edebilmek için daha geniş çapta çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. SEER
2. GLOBOCAN
3. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;105(2):107-8.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12-9. PMID 10451482
5. "Cervical Cancer Treatment (PDQ®)". National Cancer Institute. 2014-03-14. Retrieved 25 June 2014.
6. peccorelli S. 26th Annual report on the results of treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl1:s43-103
7. I. Berek, J. S. , Hacker N. F., Berek and Hacker's gynecologic oncology, 2015 Wolters Kluwer ; 357
8. "What Are the Key Statistics About Cervical Cancer?". American Cancer Society. 2006-08-04. Archived from the original on 2007-10-30. Retrieved 2007-12-02
9. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. 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.
10. Uno T, Ho H, Isobe K, et al. Post operative pelvic radiotherapy for cervical cancer patients with positive parametrial invasion. *Gynecol Oncol*. 2005;96:335–340.
11. He D1, Duan C1, Chen J1, Lai L1, Chen J1, Chen D1. The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis.

12. Monaghan JM, Ireland D, Shlomo MY, et al. Role of centralization of surgery in stage IB carcinoma of the cervix: A review of 498 cases. *Gynecol Oncol.* 1990;37:206–209.
13. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10:305–312.
14. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, et al. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer.* 1992;70:648–655.
15. van Nagell JR Jr, Powell DE, Gallion HH, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 1988;62:1586–1593.
16. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125:278–291.
17. David Cibula MD, PhD. A Novel Perspective of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer, *Annals of Surgical Oncology*, 2015, DOI: 10.1245/s10434-015-5000-7
18. İ.Ertaş , The Comparison of four different treatment modalities in bulky stage 1B and 2A cervix cancers, *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol)*, 2013; Vol: 10, Issue: 1, Pages: 42- 7
19. Burghardt E.and Pickel H. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1978;52:138-45