



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıklar ve Doğum Ana Bilim Dalı

**EVRE 1A2-1B1 SERVİKS KANSERİNDE
PARAMETRİYAL TUTULUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER
VE DÜŞÜK RİSKLİ HASTA GRUBUNUN SEÇİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr Hüseyin Akıllı

Ankara 2013



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıklar ve Doğum Ana Bilim Dalı

**EVRE 1A2-1B1 SERVİKS KANSERİNDE
PARAMETRİYAL TUTULUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER
VE DÜŞÜK RİSKLİ HASTA GRUBUNUN SEÇİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr Hüseyin Akıllı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Ayhan

Ankara 2013

ÖZET

Amaç: Evre 1A2-1B1 serviks kanserli hastalarda parametrijal tutulumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve düşük risk faktörlerine(tümör boyutu ≤ 2 cm , DSİ $\leq$ % 50, LVSİ negatif) sahip erken evre (1A2-1B1) serviks kanserli hastalarda parametrijal tutulumun ve konservatif cerrahinin değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntemler: Araştırmada mayıs 2007 ve haziran 2013 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Anabilim Dalında opere edilen 168 evre 1A2 ve 1B1 serviks kanserli hastalar değerlendirilmiştir.13 hasta (%7.7) evre 1A2 ve 155 hasta evre 1B1 (%92.3) idi.Hastaların ortalama yaşı 49.5(29-80). 132 hasta(% 78.6) skuamoz hücreli , 23 hasta (%13.7) adenokanser olup 13 hasta (% 7.7) adenoskuamoz hücreliydi.Ortalama takip süresi 31.5 ay (3-75 ay)'dır.Bu hastalara uygulanan cerrahiler ise ;139 hasta(% 82.7) Tip3+bso+BPPLND, 14 hasta (%8.3) Tip 3+USO+BPPLND, 2 hasta (%1.2) TAH+BSO+BPPLND, 7 hasta(%4.2) Radikal trakelektomi+BPPLND, 4 hasta (%2.4) Parametrektomi+1/3 Üst vajenektomi+BPPLND, ve 2 hastaya (%1.2) Geniş Konizasyon Konizasyon +BPPLND şeklindedir. İstatiksel analiz SPSS 17 paket programı kullanılarak yapılmış olup tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Sonuç: Düşük risk faktörüne sahip(tümör boyutu ≤ 2 cm, DSİ $\leq$ %50 LVSİ negatif) 26 hasta bulundu ve bu hastaların hiç birinde parametrijal tutulum , lenf nodu metastazı, hastalığa bağlı ölüm ve rekürrens izlenmedi.Litaratürdeki çalışmalara paralel sonuçlar bulundu.Erken evre düşük risk faktörüne sahip hastalarda konservatif cerrahi yaklaşım umut vericidir ve halen devam etmekte olan prospektif çalışmaların sonuçları bu yolda ışık tutacaktır.

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to identify early stage (1A2-1B1) low risk (tumour size $\leq$ 2 cm, stromal invasion $\leq$ 50 %, and LVSI negative) cervical cancer patients and to evaluate parametrial involvement and the role of less radical surgery (cone, simple trachelectomy, simple hysterectomy)

Material and Methods: We evaluated cervical cancer patients operated in Baskent University Ankara Hospital at Gynecologic Oncology Division between the years 2007-2013. We identified 168 patients as stage 1A2 and 1B1. 13 patients were stage 1A2 (7.7 %) and 155 patients were stage 1B1 (92.3 %). Mean age was 49.5 (range, 29 -80). Histologies were; 132 patients (78.6 %) squamous cell, 23 patients (13.7 %) adenocancer, 13 patients (7.7 %) adenosquamous cancer respectively. Mean follow-up time was 31.5 months (range, 3-75 months). 139 (82.7 %) patients were performed Radical hysterectomy+BSO+BPPLND, 14 patients (8.2 %) were performed Radical hysterectomy+USO+BPPLND, 7 patients (4.2 %) were performed radical trachelectomy +BPPLND, 4 patients (2.4 %) were performed parametrectomy+upper 1/3 vaginectomy+BPPLND and 2 patients (1.2 %) were performed Conization +BPPLND. Statistical analyses were done by using SPSS 17.

Results: We identified 26 patients with early stage, low risk factors and there was no parametrial involvement, lymph node metastases, recurrence and death of disease in these patients. And these results were similar with retrospective studies in literature. Conservative surgical approach is hopeful in low risk-early stage cervical cancer patients and the results of ongoing prospective randomised studies are waiting for safety and feasibility of conservative management in these patients.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime çok büyük katkıda bulunan, hekimliğe bakış açımı değiştiren, sevgi ve bilginin paylaştıkça büyüdüğünü ve hizmet bekleyene her zaman en iyisini sunmam gerektiğini öğreten, ömür boyu öğrencisi olmaktan gurur duyacağım ve çok derin saygı ve hayranlık duyduğum sayın hocam Prof Dr Ali Ayhan'a

Her zaman yanımda olan, bana sevgi ve saygının hekimlikteki yerini öğreten, üzerimde emeği çok fazla olan sayın hocam Prof Dr Esra Kuşçuya

Ayrıca eğitim ve meslek hayatıma katkılarından ötürü sayın hocalarım

Prof Dr Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Prof Dr Filiz Yanık ve Doç Dr Göğşen Önalın'a

Bana sayısız şey öğreten ve en önemlisi gelişime açık olmayı öğreten, her zaman bana bir abi olan sayın hocam Doç Dr Polat Dursun'a

Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma

Bölümde çalışan tüm mesai arkadaşlarıma

Hayatım boyunca beni hep destekleyen sevgi ve emeklerini esirgemeyen

Annem, Babam, Babannem ve Ablam'a

Bu zorlu yolda her zaman yanımda olan, tüm zorlukları beraber göğüslediğim

Hayat arkadaşım ve hayatımın merkezi eşim Müge'ye

En içten teşekkürlerimi sunarım.....

Dr Hüseyin Akıllı

KISALTMALAR

LVSI	Lenfovasküler yatak tutulumu
DSİ	Derin stromal İnvazyon
FIGO	İnternational Federation of Gynecology and Obstetrics
MOS	Median overall Survival
GOG	Gynecology Onkology Group
BPPLND	Bilateral Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu
BSO	Bilateral Salphingo Ooferectomy

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnvazyonun Değerlendirilmesi	4
2.2. Lenfovasküler İnvazyon'un (LVSI) Değerlendirilmesi	4
2.3. Erken evre Serviks kanserinde Tedavi	5
3. GEREÇ VE YÖNTEM	7
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	8
4. BULGULAR	9
5. TARTIŞMA	14
6. KAYNAKLAR.....	19

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1:Serviks kanserinin FİGO evrelemesi.....	3
Tablo 2.2: Erken evre düşük risk faktörlü hastalarada parametrijal tutulum oranları	6
Tablo 3.1: Hastaların Genel özellikleri.....	7
Tablo 4.1:Tümör boyutu 2 cm ‘in altında olan hastaların histolojik dağılımı	9
Tablo 4.2:Tümör boyutu 2 cm ve altında olan hastalarda derin stromal invazyon ve LVSİ ‘a göre parametrijal tutulum oranları.....	9
Tablo 4.3:Tümör Boyutu 2 cm ‘in Altında Olan Hastalarda LN metastazının LVSİ, DSİ ve Parametrijal Tutulumu Göre Dağılımı	10
Tablo 4.4:Tümör boyutu 2 cm ve 4 cm arası hastalarda Parametrijal Tutulumun LVSİ ve Derin stromal İnvazyona göre dağılımı.....	11
Tablo 4.5:Tümör boyutlarına göre LVSİ dağılımı ve parametrijal tutulum, lenf nodu metastazı , rekürrens ve MOS sayıları	12
Tablo 4.6: Tümör boyutlarına göre DSİ dağılımı ve parametrijal tutulum, lenf nodu metastazı , rekürrens ve MOS sayıları	13

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tarama yöntemlerinin yaygınlaşması sayesinde serviks kanserine bağlı ölümler azalmıştır ve bu tarama yöntemleri sayesinde erken tanı alan hastaların sayısı artmıştır(1).Günümüzde çoğu merkezde evre 1a2, 1b1 serviks kanserine radikal cerrahiler uygulanmaktadır(radikal histerektomi, radikal trakelektomi, ve lenfadenektomi).Bu radikal cerrahiler parametrekтомиye bağlı hipogastrik plexusta sempatik ve parasempatik sinir hasarına yol açmakta olup, üriner , sexüel ve kolorektal disfoksiyon gibi komplikasyonlara yol açar.(17)

Düşük risk faktörlü hastaları belirlemek ve bu hastalara daha az radikal cerrahinin (basit histerektomi, basit trakelektomi , geniş konizasyon) uygulanabilirliği üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır(18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

Bu düşük risk faktörleri tümör boyutunun 2 cm'in altında olması, derin stromal invazyonun %50 'nin altında olması ve lenfovasküler yatak tutulumu olmaması şeklinde sıralanmaktadır.

Bu çalışmada evre 1a2 ve 1b1 hastalar taranarak düşük risk faktörlerine sahip hastaların belirlenmesi ve bu hastalarda parametrial tutulumun değerlendirilmesi ve literatürdeki çalışmalarla sonuçların karşılaştırılması ve bu hastalarda yeni cerrahi yaklaşımların yeri değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Serviks kanseri kadın kanserlerinin yaklaşık % 15'ini oluşturur ve meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür ve kanserden ölümlerde ise üçüncü sırada yer alır (1).Dünya genelinde her yıl yaklaşık 500.000 kişi serviks kanserine yakalanmakta ve bunların yaklaşık yarısı hastalığa bağlı kaybedilmektedir(2).Bu yeni vakaların çoğu gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır.Tarama ve tedavi programlarının yaygın olmadığı bu ülkelere mortalite on kat daha fazladır.Serviks kanseri etiyolojisinde en önemli faktör , cinsel yolla bulaşan human papilloma virüs (HPV) ve bu virusun onkojenik tiplerinin perzistan enfeksiyonudur(3).Bu nedenle cinsel yolla hastalıklar için risk taşıyan kadınlarda hastalık daha sık görünmektedir.Erken yaşta başlayan cinsel ilişki , birden fazla cinsel partner, multiparite ve immünsüpresyon serviks kanseri için majör risk faktörleridir.HPV'nin erken proteinleri olan E6 ve E7 , sırasıyla p53 ve retinoblastom tümör süpresör genlerini inaktive ederek preinvazif ve invazif hastalığa yol açar(3.)İnvazif kansere giden süreç normal hücrelerin HPV ile ilişkili dispazisinin progresyonu ile ortaya çıkmaktadır.En sık görülen tümörler epitelyal tümörlerdir ve bunların içinde en sık olan ise skuamoz hücreli tümördür.Adeno kanser, adenoskuomoz kanser ve andiferansiye kanser diğer alttipleridir.

Serviks kanseri olgularında en sık semptom vajinal kanama(metroraji) ve postkoital kanamadır.Bunların dışında vajinal akıntı , ağrı, bası, ödem, komşu organ disfonksiyonu, hematüri, rektal kanama, gibi ileri evre kanserde daha fazla görülen semptomlar bulunabilir.Erken evre tümörlerin ise sadece %15-32'si semptomatiktir(4).

Uluslar arası jinekoloji ve obstetrik Federasyonunun (FİGO) kriterlerine göre serviks kanseri olguların 2/3'ü erken evrede (evre 1-evre 2A1) tanı alır (5).2009 yılında FİGO yeni bir serviks kanseri evrelemesi yayınlamıştır ve bu tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 2.1:Serviks kanserinin FİGO evrelemesi

Evre I	Karsinom servikste sınırlıdır(korpusa yayılım önemszenmez)
IA	Sadece mikroskopla tanı konulabilen invazif karsinom vardır , en derin invazyon 5 mm ve altında en geniş yayılım 7 mm ve altındadır.
IAI	Stromal invazyon derinliği 3 mm ve altında , genişliği 7 mm ve altındadır.
IAII	Stromal invazyon derinliği 3 mm den fazla 5 mm'den azdır genişliği 7 mm'yi geçmez
IB	Servikse sınırlı klinik olarak görülebilir lezyon veya Evre 1 A'dan büyük preklinik kanserler*
IBI	Klinik olarak görülebilir lezyonun en büyük çapı 4 cm ve altındadır
IBII	Klinik olarak görülebilir lezyonun çapı 4'den büyüktür
Evre II	Karsinom uterus dışına yayılım gösterir fakat pelvik yan duvar veya alt 1/3 vajinal tutulum yoktur
IIA	Vajinal tutulum vardır ancak Belirgin parametrial tutulum yoktur
IIAI	Klinik olarak görülebilir lezyonun en büyük çapı 4 cm ve altındadır
IIAII	Klinik olarak görülebilir lezyonun en büyük çapı 4 cm'den büyüktür
IIB	Belirgin parametrial invazyon vardır
Evre III	Tümör pelvik yan duvara ulaşmıştır ve /veya vajen alt 1/3'ünü tutmuştur ve/veya non-fonksiyone böbreğe yol açar†
IIIA	Tümör vajen alt 1/3'ünü tutmuş pelvik yan duvara ulaşmıyor
IIIB	Pelvik duvara ulaşıyor ve/veya hidronefroz veya non-fonksiyone böbrek
Evre IV	Karsinom gerçek pelvisi aşmıştır veya biopsi ile doğrulanmış rektum veya mesane mukozası tutulumu vardır.Büllöz ödem varlığı olguyu evre 4 yapmaz
IVA	Komşu organlara yayılım vardır
IVB	Uzak organlara yayılım

*Yüzeyel invazyonda dahil tüm makroskopik görülür lezyonlar evre 1B karsinomlar olarak değerlendirilir.İnvazyon sınırları için maksimum 5 mm derinlik ve 7 mm'den fazla olmayan yatay yayılım olmalıdır.Erken(minimal) stromal invazyon (yaklaşık 1 mm) olan olgularda bile invazyon derinliği her zaman mm olarak belirtilmelidir.Vasküler/lenfatik boşlukların tutulumu evreyi değiştirmez.

†Rektal muayenede tümör ve pelvik duvar arasında kansersiz mesafe yoktur.Başka bir nedene bağlı olduğu bilinenler dışında hidronefroz veya non-fonksiyone böbreği olan olguları içerir

Cerrahi sonrası saptanan lenf nodu metastazı evreyi değiştirmediği için erken evre hastalar lenf nodlarına tümör yayılımı olan ve olmayanları içeren hetorejen bir gurubu oluşturur(6).Bir diğer önemli nokta diğer malignitelerin aksine erken evre serviks kanserinde cerrahi, radyoterapi (RT) yada kombine tedaviler olmak üzere farklı tedavi seçeneklerinin bulunmasıdır.

Erken evre serviks kanserinde düşük risk faktörleri tümör boyutunun 2 cm ve altında olması, derin stromal invazyonun % 50'nin altında olması ve LVSI olmaması olarak bilinmektedir.Yapılan çalışmalarda stromal invazyonun boyutu arttıkça lenf nodu ve parametrial tutulum oranlarının artığı gösterilmiştir(7, 8).Aynı şekilde LVSI ve artmış tümör boyutuda parametrial ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulunmuştur.

2.1. İnvazyonun Değerlendirilmesi

lmn tam yapılabilmesi için lezyon etrafında sağlam doku olacak şekilde bütünüyle görülebilir olmalıdır.İnvazyon derinliği invazyon bölgesindeki bazal membrandan başlayarak en derin noktaya kadar ölçülmelidir(9).Konizasyon materyali 2mm aralıklarla paralel dilimleme ile elde edilecek örneklere uygulanan seri kesitlerle yapılacak histopatolojik materyal dikkatle incelenmeli ve haritalandırılmalıdır.İnvazyonu kanıtlamak için epitelin stromaya olan infiltrasyonunu göstermek gereklidir.İnvazyonun histolojik tanısını kanıtlayan kriterler:Komşu stromada dezmozplastik reaksiyon varlığı , epitelde anormal maturasyon , epitel –stroma birleşimi hattında düzensizlik , irregüler girinti çıkıntılar ve psödo-kript tutulumu manzarasıdır(9).

2.2. Lenfovasküler İnvazyon'un (LVSI) Değerlendirilmesi

LVSI lenfatik veya kapiller boşluklar içersinde tümör hücre adalarının bulunmasıdır ve varlığı özellikle invazif tümörün periferinde değerlendirilmelidir. Çoğu klinikte sadece lenfatik endoteli tanıyan D2-40 antikoru yada kapiller ve lenfatik endotelini belirginleştiren CD31 veya CD34 antikorlarıyla immünhistokimyasal boyama kullanılmaktadır(9). Jeneralize submukozal vasküler dilatasyonla birlikte giden ve seri kesitlerle doğrulanması gereken gerçek LVSI varlığının ayırıcı tanısında mutlaka retraksiyon artefaktından, anestezi iğne

yolunda kalan tümör adalarından hatta damar içersinde bazen gözlenebilen menstrüel endometriyum parçacıklarından ayırt edilmelidir(9, 10, 11)

2.3. Erken evre Serviks kanserinde Tedavi

Erken evre serviks kanserinde standart tedavi radikal histerektomi ve BPPLND veya radyoterapi ve bunların kombinasyonudur. Seçilmiş hasta grubunda fertilite koruyucu cerrahi uygulanır. Günümüzde komplikasyonları azaltmak için sinir koruyucu cerrahi ön plana çıkmıştır.

Evre 1A2 olgularda standart tedavi modifiye radikal histerektomi ve artmış nodal tutulum riskinden dolayı pelvik lenfadenektomi yapılmasıdır(13, 14). bu tedavi sonrası rekürrensi riski % 3-5 ve 5 yıllık sağkalım %96-100'dür. Ancak düşük orandaki parametrial ve lenfatik tutulumdan ötürü bu tümörlerde konservatif tedavinin uygulabileceğini öneren çalışmalarda mevcuttur(14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25). LVSI bu tümörlerde lenfatik tutulumun riskini değerlendirmekte kullanılmaktadır ve evre 1A2 olgularda LVSI oranı yaklaşık %30-50 olarak bildirilmektedir. Genç ve fertilite arzusu olan kadınlarda ise standart tedavi radikal trakelektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur. Trakelektomi abdominal veya vajinal yolla yapılabilir ayrıca sentinel lenf nodu örnekleme de sıkça yapılmaktadır. Evre 1B1 hastalarda ise standart cerrahi radikal histerektomi ve (BSO opsiyoneldir) BPPLND standart tedavidir. Bu grupta fertilite arzusu olan kadınlarda ise tümör boyutu 2cm ve altı olan , invazyon derinliği 10 mm'nin altında olan, nodal metastazı olmayan ve nöroendokrin kanser dışı histolojik tipi olan hastalarda radikal trakelektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanmaktadır. Ramirez ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları derlemede retrospektif çalışmalarda düşük risk grubundaki hastalarda parametrial tutulum %0, 4-%0, 6 olarak bildirilmiştir. Tablo 2 de bu çalışmalar özetlenmiştir.(16)

Tablo 2.2: Erken evre düşük risk faktörlü hastalarada parametrijal tutulum oranları

Otör	Sayı	Parametrijal tutulum %
Kinney-95	83	0.0
Covens -02	536	0.6
Stegeman -07	103	0.0
Wright -08	270	0.4
Frumovitz-09	125	0.0

Günümüzde düşük riskli hasta gruplarında radikal cerrahinin yerine konzervatif cerrahi(konizasyon, basit histrektomi, basit trakelektomi) tartışılmaktadır.Radikal cerrahiler çok iyi tümör kontrolü sağlamaktadır ancak parametrijum rezeksiyonuna bağılı olarak otomik sinirlere ve damarlara verilen hasarlara bağılı olarak vasküler, ürolojik, gastrointestinal ve seksüel disfonksiyona neden olmaktadır.Bu komplikasyonları en aza indirmek için günümüzde sinir koruyucu cerrahi ön plana çıkmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada Mayıs 2007 ve Haziran 2013 yılları arası Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Ana Bilim Dalında opere edilen serviks kanserli hastalar incelenmiştir. Bu yıllar arasında 168 hasta evre 1A2 ve 1B1 olarak değerlendirildi .

13 hasta (%7.7) evre 1A2 ve 155 hasta evre 1B1 (%92.3) idi. Hastaların ortalama yaşı 49.5(29-80).

132 hasta(% 78.6) skuamöz hücreli , 23 hasta (%13.7) adenokanser olup 13 hasta (% 7.7) adenoskuamöz hücreliydi. Ortalama takip süresi 31.5 ay (3-75 ay)'dır

Bu hastalara uygulanan cerrahiler ise ;139 hasta(% 82.7) Tip3+bso+BPPLND, 14 hasta (%8.3) Tip 3+USO+BPPLND, 2 hasta (%1.2) TAH+BSO+BPPLND, 7 hasta(%4.2) Radikal trakelektomi+BPPLND, 4 hasta (%2.4) Parametrektomi+1/3 Üst vajenektomi+BPPLND, ve 2 hastaya (%1.2) Geniş Konizasyon Konizasyon +BPPLND şeklindedir .Genel özellikler tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3.1: Hastaların Genel özellikleri

		Yüzde %
Yaş	29-80(49.5)	
Histoloji		
Skuamöz hücreli	132	78.6
Adenokanser	23	13.7
Adenoskuamöz kanser	13	7.7
Operasyon Tipi		
Radikal	157	96.6
Fertilite koruyucu	9	3, 4
Tümör boyutu		
≤ 2 cm	63	37.5
> 2 cm	105	62.5
LVSİ		
Pozitif	105	62.5
negatif	63	37.5
Derin stromal invazyon		
≤ % 50	57	33.9
> % 50	111	66.1
Evre		
1A2	13	7.7
1B1	155	92.3

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için Student T test ve ikiden fazla değişken karşılaştırmalarında Anova, normal dağılım göstermeyen parametrelere de Mann Whitney U testi ve ikiden fazla değişken karşılaştırmalarında Kruscal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Tümör boyutu 2 cm'nin altında olan toplam 63 hasta bulundu. Bu hastaların 45 tanesinde(% 71.8) derin stromal invazyon % 50 'nin altında, 18 tanesinde (%18.2) derin stromal invazyon % 50'nin üzerinde bulundu (Tablo 5).

Bu hastaların histolojileri ise; 44 hasta skuamoz hücreli (% 69.8), 11 hasta (17.5 %) adenokanser ve 8 hasta (%12.7) adenoskuamoz kanser olarak bulundu (Tablo 4).

LVSİ 35 hastada (% 55.6) negatif ve 28 hastada (% 44.4) pozitif olarak bulundu.

Parametrial tutulum ise 53 hastada (% 81.1) negatif ve 7 hastada (% 11.1) pozitif olarak bulundu.3 hastaya ise parametrektomi yapılmadı (%4.8).

Tablo 4.1:Tümör boyutu 2 cm 'in altında olan hastaların histolojik dağılımı

	Sayı	Yüzde %
Skuamoz	44	69, 8
Adenokanser	11	17, 5
Adenoskuamoz	8	12, 7
Toplam	63	100, 0

Tablo 4.2:Tümör boyutu 2 cm ve altında olan hastalarda derin stromal invazyon ve LVSİ 'a göre parametrial tutulum oranları

Derin Stromal invazyon			Parametrial Tutulum		Toplam	Yüzde %
			negatif	pozitif		
≤ %50	LVSİ	negatif	26	0	26	0
		pozitif	13	3	16	23.07
	Toplam		39	3	42	7.14
> % 50	LVSİ	negatif	6	0	6	0
		pozitif	8	4	12	33, 3
	Toplam		14	4	18	22.2

Tablo 4.3:Tümör Boyutu 2 cm ‘in Altında Olan Hastalarda LN metastazının LVSİ, DSİ ve Parametrijal Tutulumu Göre Dağılımı

LVSİ	DSİ	LN Metastazı				Toplam
				Pozitif(%)	negatif	
yok	≤ %50	PARAMETR	Neg	0 (0)	26	26
		Total		0	26	26
	> % 50	PARAMETR	Poz	2(33)	4	6
		Total		2	4	6
var	≤ %50	PARAMETR	Neg	2(15, 3)	11	13
			Poz	2(66, 6)	1	3
		Total		4(25)	12	16
	> % 50	PARAMETR	Neg	2(25)	6	8
			Poz	1(25)	3	4
		Total		3(23.07)	9	13

Tümör boyutu ≤ 2 cm olan hasta gurubunda LVSİ ve parametrijal tutulum arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.02$)

Derin stromal invazyonun % 50’den fazla olması ve parametrijal tutulum arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.09$)

LVSİ ve LN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.19$)

DSİ ve LN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0.20$)

Parametrijal tutulum ve LN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.08$)

Düşük risk faktörüne sahip yani tümör boyutu ≤ 2 cm , derin stromal invazyon $\leq\%$ 50 ve LVSİ negatif hastaların sayısı 26’dır bu hastaların ortalama yaşı 46.5(30-74) ‘dür. Ortalama takip süresi 34.5 ay (4-75) ‘dir.

Bu hastalın hiç birinde parametrijal tutulum ve lenf nodu metastazı izlenmedi ve gene bu hastaların hiç birinde takip süresince rekürrens ve hastalığa bağlı ölüm meydana gelmedi.Tablo 5 ve 6 ‘da bu hastalar özetlenmiştir.

Tümör boyutu 2 cm ve 4 cm arası olan toplam 105 hasta bulundu.Bu hastaların ortalama yaşı 50.5(29-80) , ortalama takip süresi 30.8 ay (4-78 ay) ‘dır

LVSİ pozitif hasta sayısı 77 (% 73.3) ve negatif hasta sayısı 28 (%26.7) ‘dir.

Derin stromal invazyonu % 50’den fazla hasta sayısı 93(% 88.6), %50’den az olan hasta sayısı 12 (% 11.4) ‘tür.

Histolojik dağılımları ise sırasıyla 88(% 83.8) hasta skuamoz, 12(% 11.4) hasta adenokanser ve 5 (%4.8) hasta adenoskuamoz kanser şeklindedir.

Parametrijal tutulumu olan hastaların sayısı 24 (% 22.9) ve parametrijal tutulumu olmayan hastaların sayısı 81 (%77.1) ‘dir

Bu hastaların dağılımları tablo 7’de özetlenmiştir.

Bu hasta grubunda LVSİ ve parametrijal tutulum arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu($p=0.2$)

Ancak derin stromal invazyonun % 50’den fazla olması ile parametrijal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu($p=0.046$)

Tablo 4.4:Tümör boyutu 2 cm ve 4 cm arası hastalarda Parametrijal Tutulumun LVSİ ve Derin stromal İnvazyona göre dağılımı

Derin Stromal İnvazyon		Parametrijal tutulum			Yüzde %	
		negatif	pozitif	Toplam		
≤%50	LVSİ	Negatif	7	0	7	0
		Pozitif	5	0	5	0
	Toplam	12		12	0	
> % 50	LVSİ	Negatif	17	4	21	19
		Pozitif	52	20	72	27.7
	Toplam	69	24	93	25.8	

Hastalar tümör boyutları , LVSİ ve DSİ açısından değerlendirildiğinde , gruplar tek tek incelendiğinde LVSİ ve DSİ’un % 50 nin üzerinde bulunması MOS ve Rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0.15$, $p=0.20$).Bu hastaların dağılımı tablo 8 ve tablo 9 da verilmiştir.

Tablo 4.5:Tümör boyutlarına göre LVSİ dağılımı ve parametrijal tutulum, lenf nodu metastazı , rekürrens ve MOS sayıları

Tm Boyutu			Parametrijal tutulum	LN Tutulumu	Rekürrens	MOS(ay)
≤ 1 cm	LVSİ Negatif	14	0	1	0	32, 1
	LVSİ Pozitif	4	2	0	1	31.7
	Toplam	18	2	1	1	
1 cm - $\leq$ 2 cm						
	LVSİ Negatif	21	0	4	1	36.8
	LVSİ Pozitif	24	5	7	2	28
	Toplam	45	5	11	3	
2cm - $\leq$ 3 cm						
	LVSİ Negatif	16	2	1	7	31.5
	LVSİ Pozitif	40	10	18	8	23
	Toplam	56				
3cm- $\leq$ 4 cm						
	LVSİ Negatif	12	2	2	3	43
	LVSİ Pozitif	37	10	16	6	27
	Toplam	49				

Tablo 4.6: Tümör boyutlarına göre DSİ dağılımı ve parametrijal tutulum, lenf nodu metastazı , rekürrens ve MOS sayıları

Tm Boyutu			Parametrijal tutulum	LN Tutulumu	Rekürrens	MOS(ay)
≤ 1 cm	DSİ $\leq$ % 50	17	1	1	0	32
	DSİ $>$ %50	1	1	0	1	
	Toplam	18				
> 1 cm ≤ 2 cm						
	DSİ $\leq$ % 50	29	2	6	2	31
	DSİ $>$ % 50	17	3	5	1	33
	Toplam	45				
2cm ≤ 3 cm						
	DSİ $\leq$ % 50	5	0	0	2	24
	DSİ $>$ % 50	51	12	16	13	26
	Toplam	56				
3cm ≤ 4 cm						
	DSİ $\leq$ % 50	7	0	1	2	27
	DSİ $>$ % 50	42	12	17	7	32
	Toplam	49				

Tüm hasta grupları(1A2-1B1) göz önüne alındığında LVSİ ve parametrijal tutulum arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı buldu ($p=0.02$).LVSİ ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.001$)

Aynı şekilde derin stromal invazyonun % 50' den fazla olmasıyla parametrijal tutulum ve Lenf nodu metastazı arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$ ve $p=0.02$).

Tümör boyutu arttıkça parametrijal tutulum oranı arttı ve tümör boyutunun 2 cm üzerinde olmasıyla parametrijal tutulum arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.037$)

Parametrijal tutulum ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.001$)

5. TARTIŞMA

Erken evre serviks kanserinin (1A2-1B1) standart tedavisi radikal histerektomi ve BPPLND' dir veya hastanın fertilite arzusuna göre seçilmiş hasta grubunda radikal trakelektomi ve BPPLND'dir. Ancak konservatif tedavi sadece fertilite arzusunda olanlarda değil düşük risk faktörlerine sahip erken evre serviks kanseri hastalarında da uygun olabilir.

Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda düşük risk faktörüne sahip hastalara ;Basit histerktomi, basit trakelektomi ve basit konizasyonun lenf nodu diseksiyonu veya sentinel nod biopsisi ile kombinasyonun bu grup hastalara uygulanabileceği gösterildi.

Düşük risk faktörleri histolojisi skuamöz hücreli kanser , adenokanser ve adenoskuamöz kanser olan hastalarda tümör boyutunun ≤ 2 cm , derin stromal invazyonun % 50'nin altında olması veya ≤ 1 cm olması ve LVSİ olmaması şeklinde sıralanır.

Kinney ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı retrospektif çalışmada radikal cerrahi uygulanan 387 skuamöz hücreli serviks kanserli hasta incelendi ve 83 hasta tumor boyutu ≤ 2 cm, DSİ $\leq$ % 50 ve LVSİ negatif olarak bulundu (33).Bu 83 hastanın hiç birinde parametrial tutulum izlenmedi

Covens ve arkadaşları radikal cerrahi uygulanmış 842 evre 1A1-1B1 hastayı inceledi(34).Çalışmanın amacı parametrial tutulum oranını ve bunu etkileyen faktörleri ortaya koyarak düşük risk grubuna sahip hastaları belirlemektir.33(% 4.4) hastada parametrial tutulum izlendi , 8 hastada parametrial lenf nodunda ve 21 hastada parametrial dokuda tutulum izlendi.Parametrial tutulumu olanların ortalama tümör boyutu daha büyük izlendi (2.2 cm vs 1.8 cm $p<0.04$), aynı şekilde DSİ boyutunda daha fazla izlendi(18 mm vs 5 mm $p<0.001$).Tümör boyutu 2 cm 'den küçük, DSİ < 10 mm ve negatif lenf noduna sahip 536 hastada parametrial tutulum oranı % 0.6 olarak bulundu.

Wright ve arkadaşları Covens ile aynı amaç doğrultusunda radikal cerrahi uygulanmış 594 hastalık bir retrospektif çalışma yayınladı (30).64(% 10.8) hastada parametrial tutulum izlendi , risk faktörleri ise sırasıyla;ileri yaş, kötü histoloji, büyük tümör boyutu , derin stromal invazyon, LVSİ, vajinal tutulum, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı olarak bulundu.Subgrup analizi yapıldığında ise LVSİ negatif, tümör boyutu ≤ 2 cm ve lenf nodu metastazı bulunmayan hastalarda ;parametrial tutulum oranı % 0.4 olarak bulundu.

Fumowitz ve arkadaşlarının 350 hastalık çalışmasında ise tümör boyutu ≤ 2 cm , LVSİ negatif kötü histolojisi olmayan 125 hastanın hiç birinde parametrial tutulum izlenmedi(29).

Bu retrospektif çalışmalar göstermişti ki ;düşük risk grubuna sahip hastalarda parametrial tutulum oranı % 1' den daha küçüktür ve bu bilgiler ışığında otörler konzervatif cerrahi üzerine küçük çaplı prospektif çalışmalara yöneldi.

2007 yılında Naik ve arkadaşları bu grup hastalarda konservatif tedavinin yerini araştırdı (28). 17 1B1 hasta içeren bu çalışmada 5 hastaya konizasyon ve laparoskopik lenf nodu diseksiyonu, 12 hastaya histerektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapıldı.Hiçbir hastada metastatik tutulum ve rezidü hastalık izlenmedi, ortalama 29 aylık takip süresince hiçbir hastada rekürrens gelişmedi ve ölüm izlenmedi.

2008 yılında Rob ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalara konzervatif fertilitate koruyucu yöntemler uygulandı (27).40 hastaya frozen ile birlikte laparoskopik sentinel lenf nodu biopsisi uygulandı, ilk adım olarak frozenin negatif gelmesi halinde komple pelvik lenfadenektomi yapıldı.Çalışma kriterleri ise tümör boyutun < 2 cm olması ve ultrason veya MRI ile belirlenen servikal stromal infiltrasyonun % 50 'nin altında olması idi.Evreler ise , 3 hasta 1A1 (hepsinde LVSİ pozitif), 10 hasta 1A2(% 40 LVSİ +), 27 hasta 1B1(% 38.5 LVSİ+) şeklindeydi.32 hasta skuamöz hücreli, 2 hasta adenokanser ve 1 hasta adenoskuamöz kanser histolojisine sahipti.6 hastada frozen pozitif geldi ve bu hastalara radikal histerektomi uygulandı.32 hastanın fertilitesi korundu ve bu hastaların 24 'ü hamile kalmaya çalıştı.Bu 24 hastanın 17 'si hamile kalmayı başardı ve 11 hasta doğum yaptı ve sadece 3 hasta prematür bebek dünyaya getirdi.

2009 yılında Pluta ve arkadaşları sentinel lenf nodu negatif ve erken evre hastalarda basit vajinal histerektomi sonrası laparoskopik lenf nodu diseksiyonu üzerine 60 hastayı içeren bir seri yayınladı(26).

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde fertilitate arzusu yoktu .Patolojik kriterler ve evreler ise; 1A1 LVSİ pozitif 3 hasta , 1A2 11 hasta ve 1B1 tümör boyutu < 2 m ve DSİ < 50 (LVSİ durumu önemsiz) 46 hasta idi.Ortalama takip süresi 44.6 yıl (12-96 arası) idi.5 hastada sentinel nod pozitif geldi .Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın hiç birinde rekürrens izlenmedi.

Maneo ve arkadaşları 2011 yılında konservatif cerrahi üzerine bir çalışma yayınladılar (25).Çalışmada 1B1 hastalarda basit konizasyon ve pelvik lenfadenektomi değerlendirildi.36

hastalık bu çalışmada ortalama yaş 31 (24-40) ve ortalama tümör boyutu 11.7 mm (8-25 mm) idi.5 hastada LVSİ pozitif geldi.Tüm hastalara öncelikle konizasyon yapıldı ve 8 hastaya rekonizasyon yapıldı ve sonuç olarak tüm marjinler negatif geldi.Ortalama takip süresi 66 ay (18-168 ay) idi.Bir hastada 34 ay sonra rekürrens gelişti.17 hastada 21 gebelik gelişti ve 14 canlı doğum meydana geldi (3 doğum preterm idi ve sırasıyla ;27, 32, ve 33 hafta).Sonuç olarak araştırmacılar basit konizasyonu 1B1 serviks kanserli hastalarda uygun bir yaklaşım olarak değerlendirildi ve rekürrens riski düşük bulundu.

Fagotti ve arkadaşları ise 2011 yılında 45 yaşından küçük ve tümör boyutu < 2cm erken evre hastalara fertilite koruyucu cerrahi olarak radikal trakelektomi yerine konizasyon uygulamasını değerlendiren 17 hastalık bir çalışma yayınladılar(24).Tüm hastalara cerrahi öncesi MRI çekildi ve şüpheli lenf nodu izlenmedi.Ortalama yaş 33 idi (30-43 yaş).Evreler ise sırasıyla;4 hasta 1A2 ve 13 hasta 1B1 idi.Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 18(11-51) idi ve 4 hastada LVSİ pozitif idi.1 hastada pozitif lenf nodu ve 3 hastada marjin pozitif olması üzerine 4 hastaya radikal histerektomi yapıldı.16 aylık ortalama takip süresi (8-101 ay) sonunda hiçbir hastada rekürrens gelişmedi ve sonuç olarak konizasyon ve laparoskopik lenf nodu diseksiyonu güvenli bir yöntem olarak bulundu.

Palaia ve arkadaşları 2012 yılında basit trakelektomi ve pelvik lenfadenektominin uygulanabilirliği üzerine 14 hastalık bir seri yayınladılar (23).Çalışmaya alınma kriterleri ise ;38 yaş altı, fertilite arzusunu, tümör boyutu < 2 cm , LVSİ negatif ve nodal metastaz lehine bulgu olmamasıydı.Tüm hastalara laparoskopik pelvik lenfadenektomi yapıldı ve frozen ile birlikte değerlendirildi, lenf nodu metastazı izlenmesi durumunda radikal histerektomi yapıldı , lenf nodunun negatif gelmesi halinde ise basit vajinal trakelektomi uygulandı.Çalışmada ortalama yaş 32(28-37 yaş) , ortalama tümör boyutu 17mm(14-19 mm) idi.Ortalama takip süresi 38 aydı (18-96 ay) ve bu takip süresince 13 hastada rekürrens veya ölüm izlenmedi 1 hasta mesane kanseri nedeni kaybedildi.

2013 yılında Plante ve arkadaşlarıda düşük riskli hastalarda basit vajinal trakelektomi üzerine bir çalışma yayınladılar (31).16 hastalık bu seride hastalara basit vajinal trakelektomi ve laparoskopik sentinel nod biopsisi yapıldı.4 hasta 1A1 ve LVSİ pozitif , 6 hasta 1A2 ve 6 1B1 olarak bulundu.Tüm hastalarda lenf nodu ve marjinler negatif izlendi .Ortalama takip süresi 27 aydı (1-65) ve bu sürede hastalığa bağlı ölüm ve rekürrens izlenmedi.8 hasta gebe kaldı ve 4 tanesi termde doğurdu çalışma yayımlandığı anda 4 hasta hala hamileydi.Çalışmanın sonucunda Plante ve arkadaşları düşük risk grubundaki hastalarda basit vajinal trakelektomi

ve sentinel lenf nodu biopsisinin uygun ve güvenli bir yol olduğu sonucuna varmışlardır. çalışmalar

Günümüzde bu konuyla ilgili halen devam etmekte olan prospektif çalışmalar mevcuttur(32, 20, 19)

İlk çalışma Schmeler ve arkadaşlarının MD Anderson Texas Cancer Centre' de yürüttükleri ConCerv isimli araştırmadır(32). Çalışma kriterleri tümör boyutu ≤ 2 cm , skuamoz hücreli histoloji(her hangi bir grade), adenokanser histolojisi grade 1-2 ve LVSİ negatif olmasıdır. Fertilite arzusunda olan hastalara konizasyon ve lenfatik haritalandırmayla birlikte pelvik lenfnodu diseksiyonu, fertilite arzusu olmayanlara ise yine lenfatik haritalandırmayla birlikte basit histerektomi uygulanıyor. Çalışmanın ilk hedefi düşük riskli hasta grubunda konservatif cerrahinin güvenliğini ve uygulabilirliğini değerlendirmek , ikinci hedef ise bu hasta grubunda radikal cerrahi uygulanan hastalarla yaşam kalitesinin karşılaştırılması olarak açıklandı. Çalışma 100 hastalık olarak planlandı ve şimdiye kadar 25 hasta çalışmaya dahil edildi.

İkinci çalışma ise Gynecologic Cancer intergroup bünyesinde Plante ve arkadaşlarının yürüttüğü SHAPE çalışmasıdır (20). Bu çalışmada ise tümör boyutu ≤ 2 cm skuamoz veya adenokanser(herhangi bir grade), DSİ $< 50\%$ veya < 10 mm , LVSİ durumu farketmezsiniz 1A2 ve 1B1 hastalarda radikal histerektomi ve basit histerektominin karşılaştırılması planlanmıştır(tüm hastalara pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılacaktır Sentinel nod biopsisi opsiyoneldir). Toplam hasta sayısı 700 olarak belirlenmiştir.

Üçüncü çalışma ise GOG 278 olarak bilinen , Alan Covens ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli bir çalışmadır (19). Çalışmanın başlığı ‘‘ 1A1 (LVSİ +) ve 1A2-1B1(≤ 2 cm) Serviks kanserli hastalarda radikal ve radikal olmayan (Ekstrafasyal histerektomi, konizasyon ve lenf nodu diseksiyonu) cerrahiler sonrası hastalarda yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonların değerlendirilmesi’’ olarak belirlendi. İlk hedef radikal olmayan cerrahiler sonrası mesane, barsak, sexüel fonksiyonların ve lenfödem derecesinin değerlendirilmesi olarak belirlendi. Tüm hastalara cerrahi öncesi sınırlar negatif olacak şekilde konizasyon veya loop eksizyon yapılması ve böylece DSİ 10 mm ‘den küçük hastalar seçilmesi planlandı. Çalışma ilk etapta 200 kişilik planlandı ancak sonuçlara göre 600 kişiye çıkabileceği bildirildi.

Bu çalışmada tümör boyutu $\leq 2\text{m}$, LVSİ negatif ve DSİ $\leq \% 50$ 1A2-1B1 serviks kanserli 26 hastada parametrial tutulum, lenf nodu tutulumu , rekürrens ve hastalıktan ölüm izlenmemiştir.

Günümüzde Litaratüre göre düşük riskli erken evre serviks kanserli hastalar konzervatif cerrahi için iyi birer aday olabilirler , fertilitte isteğine göre konizasyon veya basit histerektomi ve pelvik lenfadenektomi bu hastalar için iyi birer seçenek olabilir ancak bu hastalara standart tedaviden bahsetmek gereklidir. Tedavinin başarıya ulaşabilmesi için çok iyi bir jineko-patolog ile çalışmak gereklidir çünkü LVSİ, DSİ ve marjin durumları hasta seçimi için çok önemlidir.

Devam etmekte olan prospektif çalışmaların sonuçları konzervatif cerrahinin rolünü belirlemekte çok büyük önem taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002; CA Cancer J Clin 2005(55):74-108
2. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe .Eur j Cancer 2009 ;15:2649-2658
3. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A, Cervical cancer:epidemiology prevention and the role human papilloma virüs infection .Can Med Assoc J 2001;164:1017-1025
4. Ueda M, Ueki K, Kanemura M, et al. Conservative excisional laser conization for early invasive cervical cancer .Gynecol Oncol.2004;95:231-234
5. Cresman WT. New gynecologic cancer staging .Gynecol Oncol .1995;58:157Y158
6. Jinekolojik Onkoloji Kitabı Bölüm 43 sayfa 363 .Prof Dr Al Ayhan ;Erken evre Serviks kanserine yaklaşım
7. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Agahjanian A, Qian D, Morrow CP. Risk of residual invasive disease in woman with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. Obstet. Gynecol 1997;90:759-764
8. Potish RA, Twiggs LB, Okagaki T, Prem KA, Adcock LL. Therapeutic implications of the natural history of advanced cervical cancer as defined by pretreatment surgical staging. Cancer 1985;56:956-960.
9. jinekolojik onkoloji Prof Dr Ali Ayhan; Bölüm 110 sayfa 871; Dr Ayşe Ayhan ;Servikal lezyonların patolojisi.
10. Crum CP, Nucci MR, Lee KR. (Eds) Diagnostic gynecology and obstetric pathology. 2nd edition , Elsevier 2010.
11. Wells M, Östor A, Crum C. Tumours of uterine cervix .İn: Tavassoliş FA, Deville P (eds). Who classification of tumours .Pathology and genetics :Tumours of the breast and female genital organs .IARC, Lyon, 260-86, 2002

12. Kara PP, Ayhan A, Caner B, Gültekin M, Ugur O, Bozkurt MF, Usubutun A, .Servical lymph node detection in early stage cervical cancer :aretrospective study comparing preoperative lymphscintigraphy , intraoperative gamma probe , and blue dye .Ann Nuc Med.2008 jul;22 (6):487-94
13. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F et al.Carcinoma of the cervix uteri .İnt J.Gynecol Obstet.2006;95(suppl 1);43-103.
14. Creasman WT, Zaino JR, Major FJ, et al.Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion):risk factors and prognosis .A Gynecologic Oncology Group Study .AM J Obstet Gynecol .1998;178(1):62-65.
15. Gaducci A, Sartori E, Maggino T, et al.The clinical outcome of patients stage 1A1 and 1A2 squamous cell carcinoma of uterine cervix:Cooperation Task Force (CFT) study.Eur J Gynaecol Oncol.2003;24(6) 513-516
16. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Gynecol Oncol. 2011 Mar;120(3):321-5
17. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. Gynecol Oncol 2011;121:290–7.
18. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new Standard of care. Pedro T. Ramirez a, ☐, Rene Pareja b, Gabriel J. Rendón b, Carlos Millanc, Michael Frumovitz a, Kathleen M. Schmeler . Gynecologic Oncology xxx (2013) xxx–xxx
19. Covens A. GOG Protocol 278.
http://www.gcig.igcs.org/Spring2012/2012_june_cervix_cancer_committee.pdf.
20. Plante M. The SHAPE trial.
http://www.gcig.igcs.org/Spring2012/2012_june_shape_trial.pdf.
21. Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, Ratnavelu N, Cross P, Chattopadhyay S, et al. Small volume stage 1B1 cervical cancer: is radical surgery still necessary? Gynecol Oncol 2012;126:73–7.

22. Raju SK, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Coutts M, Culora G, Kodampur M, et al. Fertility-sparing surgery for early cervical cancer-approach to less radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:311–7.
23. Palaia I, Musella A, Bellati F, Marchetti C, Di Donato V, Perniola G, et al. Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:78–81
24. 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;95:1109–12.24.
25. Maneo A, Sideri M, Scambia G, Boveri S, Dell'anna T, Villa M, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol* 2011;123:557–60.
26. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska Jr M, Skapa P, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009;113:181–4.
27. Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:S116–20.
28. Naik R, Cross P, Nayar A, Mayadevi S, Lopes A, Godfrey K, et al. Conservative surgical management of small-volume stage IB1 cervical cancer. *BJOG* 2007;114:958–63.
29. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009;114:93–9.
30. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007;110:1281–6.
31. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Noel P, et al. Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:916–22

32. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol* 2011;120:321–5.
33. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a lowrisk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995;57:3–6.
34. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002;84:145–9.

