

# Erken Evre Serviks Kanserlerinde Tümör Histopatolojisi ve Lenf Nodu Metastazı

HE HISTOPATHOLOGY AND LYMPH NODE METASTASES  
I THE EARLY STAGE CERVICAL CANCERS

Yakup Erkan ERATA\*, Oktay ERTEN\*, Turhan USLU\*, Uğur SAYGILI\*,  
İelman LAÇIN\*, Kutsal YÖRÜKOĞLU\*\*

tokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi "Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, "Patoloji ABD

## ÖZET

**Umaç:** Erken evre serviks kanserlerinde tümör histopatolojisi ve lenf nodu tutulumunun hastalığın prognozu üzerindeki etkisini değerlendirmek.

**Çalışmanın yapıldığı yer:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 1-Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı 2-Patoloji Anabilim dalı

**Materyal ve Metod:** Tip 3 radikal histerektomi, bilateral salpingooforektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılan 28 erken evre serviks kanseri olgusu, histopatolojik tiplerine, lenf nodu tutulumlarına, izlem periodlarındaki uzak metastaz ve rekürrenslerine göre değerlendirilmeye çalışıldı.

**Bulgular:** Pelvik-paraaortik lenf nodu tutulumu olan epidermoid karsinom grade 3 olguların izlem periodunda metastaz saptanmazken, lenf nodu tutulumu olmayan epidermoid karsinom grade 2 olguda izlem periodunda akciğerde metastaz, yine lenf nodu tutulumu olmayan glassy hücreli karsinom olgusunda ise vajende nüks gözlenmiştir

**Sonuç:** Tümör histopatolojisinin ve biyolojik agresivitesinin hastalığın prognozunda önemli olduğu ve lenf nodu tutulumu olmayan vakaların da izah edilemeyen birtakım faktörlere bağlı olarak prognozunun son derece kötü olabileceği sonucuna varıldı

Anahtar kelimeler; Serviks kanseri, Lenf nodu metastazı

T JKHn Jinekoloj Obst 1994, 4:285-288

Günümüzde serviks kanseri teşhisi konulan hastaların tedavi planlaması çoğunlukla FIGO'nun saptadığı yöntemlerle yapılan klinik evrelendirmeye göre yapılmaktadır. Bu evrelendirme sisteminde genellikle evre IIa'ya kadar olan vakalarda cerrahi tedaviye, daha ileri vakalarda sıklıkla radyoterapiye karar verilmektedir. Ancak genital muayene ve klasik tetkik metodlarına dayalı

Geliş Tarihi: 29.09.1994

Kabul Tarihi: 04.11.1994

Yazışma Adresi: Yakup Erkan ERATA  
110. Sok. Simsaroglu sitesi Banu Apt.  
No: 2/18  
Göztepe İZMİR

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4

## SUMMARY

**Objective:** To investigate the effect of tumor histopathology and lymph node involvement on prognosis in the early stage cervical cancers.

**Institution:** Dokuz Eylul University - Medicine Faculty. 1- Department of Obstetrics and Gynecology 2-Department of pathology.

**Materials and Methods:** 28 early stage cervical cancer cases who underwent type 3 radical hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic- paraaortic lymph node dissection in our hospital were included in this study. The cases were evaluated according to their histopathologic subtypes, lymph node involvement, distant metastases and regional recurrences.

**Findings:** No any metastases was observed in the follow-up period of epidermoid carcinoma - grade 3 cases, whereas lung metastases and vaginal recurrence were observed in a epidermoid carcinoma grade - 2 case and in a glassy cell carcinoma case respectively who hadn't lymph node involvement.

**Results:** It was concluded that histopathology and biologic aggressivity of the tumor has a role in the prognosis of the diseases and related to some unknown factors prognosis might be very poor even in the cases who hasn't lymph node involvement

Key words: Cervical cancer, Lymph node metastases

Anatolian J Gynecol Obst 1994, 4:285-288

nan FIGO'nun klinik evrelemesinde tümörün büyüklüğü ve pelvik ve paraaortik lenf tutulumu rol oynamamaktadır. Halbuki lenf nodu tutulumunun prognoz üzerindeki öneminin klinik evreden çok daha fazla olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır( 1-3 ) Kliniğimizde serviks kanserlerinde cerrahi karar tümörün parametrium yayılım göstermediği ve erken evre olarak kabul ettiğimiz evre IIa'ya kadar olup, tüm hastalara tip 3 radikal histerektomi + bilateral salpingooforektomi ve pelvik + paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmaktadır Hastaların bundan sonraki tedavi planlamaları da tümörün yayılımı ve lenf nodu metastazına bağlı cerrahi evrelendirmelerine göre yapılmaktadır Kliniğimizdeki tedavi protokollere göre tümör cerrahi sınırlara 5 mm.den daha

yakınsa, disseke edilen lenf nodu sayısı 20'nin altında ise, lenf nodul metastazlarında kapsül invazyonu yoksa, lenfovasküler invazyon varlığında, fiçı serviks vakalarında, tümör nekroz derecesi 2++'den fazla ise, histolojik olarak adenoskuamöz, glassy hücreli, berrak hücreli ve küçük hücreli karsinomlarda cerrahiye takiben radyoterapi uygulanmaktadır.

### MATERYAL VE METOD

1990-1994 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi-Tıp Fakültesi Jinekolojik-Onkoloji bölümünde erken evre serviks kanseri tanısı konulan 28 olguya peritoneal yıkama ve sitolojik örnekleme, tip 3 radikal histerektomi" bilateral salpingooferektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların hiçbirinde preoperatif radyoterapi uygulanmamıştır. Olgularda tanı pelvik muayene, serviksten biopsi ve fraksiyone küretaj ile konulmuştur. Tüm olgularda operasyondan önce rutin biokimya, hematolojik testler, elektrokardiografi, alt-üst batin ultrasonu, alt-üst batin tomografisi, akciğer filmi, IVP kolon grafisi, sistoskopi rektoskopi yapılmış ve tümör markerleri saptanmıştır

Pelvik lenf nodu disseksiyonu common, external ve internal iliak damarların anterior, lateral ve posteriorundaki lenfatik dokularla, obturator fossadaki lenfatik dokuların çıkartılmasından oluşmaktadır. Paraaortik lenf disseksiyonu ise aorta ve inferior vena kavanın anterior ve lateralindeki lenfatik dokuların renal arter seviyesine kadar çıkartılması şeklinde yapılmıştır. Elde edilen materyallerin patolojik değerlendirilmesi hastanemizin patoloji anabilim dalında yapılmıştır

### BULGULAR

Erken evre serviks kanseri tanısı konulup opere edilen hastaların ortalama yaşı 47 ( 17-80) ortalama gravidaları 4.6, ortalama pariteleri 3.1 idi. Operasyon süresi ortalama 3.25 ( 2.45 - 5.00) saat olup özellikle obez vakalarda cerrahi işlem uzamıştır. Hastalar en kısa 11 en uzun ise 25 gün olmak üzere ortalama 15 gün hospitalize edilmişlerdir.

Preoperatif yapılan tetkiklerde hiçbir vakada uzak yayılım olarak değerlendirilecek bir bulguya rastlanmamıştır. Sadece 2 vakada tümör markerlerinden CA-125 ve CA 19-9 oranları yüksek olarak saptanmıştır. Bu iki olgu epidermoid karsinom grade 3 saptanan olgular idi. Yıkama sıvısında malign hücrelere bu iki olgudan hem pelvik hem paraaortik lenf nodu tutulumu olan bir olguda rastlanmıştır

28 vakanın 21 'inde histopatolojik olarak epidermoid karsinom, 3 vakada adenokarsinom. 4 vakada ise mixt yapıda (2 vakada adenoskuamöz ve 2 vakada glassy hücreli karsinom ) tümörler saptanmıştır (Tablo 1) Tablo 1'de görüldüğü gibi pelvik ve paraaortik lenf tutulumu olmayan epidermoid karsinom grade 2 bir olguda (H.Ö 56y) 16. ayda akciğerlerde metastaz gözlenmiştir. Yine pelvik-paraaortik lenf tutulumu olmayan

Tablo 1. Olguların histopatolojik sınıflandırılması, lenf nodu tutulumları ve metastazları.

Table 1. Histopathologic classification, lymph node involvement and metastases in the cases.

	PeLNM	PaLNM	Rekürrens	Uzak.met.
Epidermoid karsinom				
Grade 1=6	1		-	
Grade 2=8			-	1 (akc)
Grade 3=7				
-Büyük hücreli				
non-kerat=5	2		-	-
-Küçük hücreli				
non-kerat-2	2		-	-
Endoservikal Adenokarsinom				
Grade 1:1				
Grade 2:2				
Grade 3:0				
Glassy cell karsinom-2	-			1 (vaj.)
Adenoskuamöz-2	1			(kub) -
	28	6	(	1 1

PeLNM: Pelvik lenf nodu tutulumu

PaLNM: Paraaortik lenf nodu tutulumu

glassy hücreli karsinom olgusunda(DB 17y) 33 ay sonra vagende nüks gözlenmiştir. Pelvik- paraaortik tutulum olan epidermoid karsinom grade 3 olgularda şimdiki kadar metastaz saptanmamıştır

### TARTIŞMA

Serviks kanseri diğer jinekolojik kanserlere göre çok daha iyi incelenmiş bir kanser olup prognozu etkileyen birtakım spesifik faktörler yayımlanmıştır. Prognozu etkilediği yayımlanmış bu faktörler sırasıyla tümör volümü, vaginal veya endometrial yayılım, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı, tümörün histolojik grade'i ve vasküler invazyonun olup olmadığıdır.

Serviks kanserinin FİGO'ya göre klinik evrelemedeki yukarıdaki faktörlerden hiçbirisi rol oynamamaktadır ve her klinik evrede yaklaşık %15-20 hata yapılmaktadır. Bu nedenle tedavinin planlanabilmesi için cerrahi evrelendirme gereklidir Lenf nodu tutulumu daha az invazif bir yöntemle güvenilir bir şekilde gösterilebilse belki cerrahi yöntemle gerek kalmadan tedavi daha doğru yönlendirilebilecektir. Fakat negatif bir CT, MR veya lenfanjiyografiye hiçbir zaman tam olarak güvenilemeyeceği gösterilmiştir ( 4, 5 ). Tedaviden önce tümör volümü ve invazyonun derinliğinin değerlendirilmesinde de maalesef kolay ve etkin bir metod yoktur. MR'la servikal kanserin stromal invazyon derinliğinin saptanmasında %a90'a varan doğruluk derecesi bildirilmiştir<sup>6</sup> ) Fakat rutin bir değerlendirme metodu haline gelebil-

nesi için daha çok geniş gruplarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Piver ve Van Nagell, ( 7, 8 ) 2-3 cm.den küçük invazif karsinomların büyük lezyonlara göre pelvik lenf nodu metastazı olasılığının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. 3 cm.den küçük stage 1b servikal lezyonlarda 5 yıllık survive %85-90 iken 3 cm.den büyük lezyonlarda şifa oranı %65'in altındadır.

Erken evre serviks kanserlerinde tip 3 radikal abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + pelvik + paraaortik lenf nodu disseksiyonu kliniğimiz jinekolojik onkoloji bölümünün genel yaklaşımıdır. Tümörün büyüklüğü, lenfovasküler invazyon, ve diğer rutin tetkik sonuçlarına bağlı kalmadan yapılan bu yaklaşımla lenf nodu tutulumu saptanıp hastalığın cerrahi evrelendirilmesi ve cerrahi tedavisi yapılmış olmaktadır ( 9, 10 ). Lenf nodu metastazı ile assosiyasyon kötü prognoz literatürden kolaylıkla saptanabilmektedir( 1-3,11-14) Özellikle adenokarsinom vakalarında tek bir lenf nodu metastazının dahi prognozu belirgin şekilde etkilediği bildirilmiştir ( 12,15 ). Stage 1a lezyonlarda pelvik lenf nodu tutulumu yaklaşık %1,5-2, stage 1 b'de %10-15, stage 11 b'de %20-25, stage 111 'de %35'den fazla stage IV'de %50'den fazladır (16). Bizim serimizde erken evre serviks kanserlerinde pelvik nod tutulumu %21 3. paraaortik lenf tutulumu ise %10.7 oranında saptanmıştır Pozitif lenf nodu olan hastaların tedavisinde itilaflar vardır. Genel olarak bu hastalarda lenf nodu disseksiyonunun radyoterapinin etkinliğini artıracak kabul edilir. Fakat 1980'de Morrow stage 1 b karsinomlarda pelvik-paraaortik lenf disseksiyonunu takiben adjuvan pelvik radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastaların 5 yıllık yaşam sürelerinde fark olmadığını bildirmiştir. (17) 1989'da yapılan bir çalışmada ise pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı olup disseksiyon yapılan grupta 5 yıllık yaşam süresi %33 saptanırken, lenf nodu disseksiyonu yapılamayan grupta yaşam süresi o/o bulunmuştur (18). Son 4 sene içerisinde gerçekleştirdiğimiz 28 olgumuzdan giriş bölümünde belirttiğimiz kriterlere uyan 10 olguya cerrahi iyileşmeyi takiben adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. İzlem periyodunda tek bir olguda rekürrens, ayrı bir olguda ise uzak metastaz saptanmıştır. Fakat bu olgularda da ne pelvik ne paraaortik lenf nodu tutulumu yoktu.

Histolojik gradelemenin prognoz üzerinde etkisi olduğu, iyi diferansiye tümörlerde prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir ( 19 ). Tümörler genellikle iyi (Grade 1), orta (Grade 2) ve kötü (Grade 3) diferansiye olarak 3 gruba ayrılırlar. Chung ve Sedlacek isimli araştırmacılar kötü diferansiye tümörlerde lenf nodu metastazının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (19, 20 ). Genel olarak en kötü prognoz küçük hücreli grade 3 tümörlerde olduğu konusunda görüş birliği vardır. Chung ve arkaları (19) bu grupta pelvik lenf nodu metastazının %53. lokal rekürrensin %23. uzak metastazın %20 olduğunu bildirmişlerdir. Küçük hücreli epidermoid karsinom grade 3 saptanan 2 olgumuzda hem pelvik hem paraaortik lenf tutulumu saptanırken, bu gruptaki grade

3 büyük hücreli 5 vakanın Tinde hem pelvik hem paraaortik tutulum, bir diğerinde ise sadece pelvik tutulum saptanmıştır. Grade 3 saptanan vakalarımızda şimdiye kadar metastaz saptanmazken, lenf nodu tutulumu olmayan grade -2 olguda rastlanması andiferansiye olmayan tümörlerin de yaşam süresi ile korelasyon gösteremeyeceği yönündedir.

Servikal kanserlerin değerlendirilmelerinde tümör markerlerinin rolünün ne olduğu henüz aydınlatılmamıştır. CA-125 ve CA-19-9'un yüksek bulunduğu epidermoid karsinom grade 1 ve grade 2 iki vakamızda tümör markerlerinin yüksekliğine eşlik eden başka herhangi önemli bir bulgu saptanmamıştır. 1993 yılında yapılan bir çalışmada tümör markerlerinin hiçbirinin serviks kanserlerinin değerlendirilmesinde diagnostik bir değerinin olmadığı bildirilmiştir (21). Bir markerin klinik olarak faydalı olabilmesi için tümör hücreleri tarafından büyük miktarlarda üretilip seruma radioimmün yöntemlerle kolaylıkla ölçülebilecek miktarlarda karışması gerekmektedir.

Sonuçta lenf nodu tutulumunun prognoz üzerindeki etkisi birçok araştırmacı tarafından gösterilmişken bizim serimizde lenf nodu tutulumu olmayan 2 vakada uzak metastaz ve nüks gözlenmesi lenf nodu tutulumu olan vakalarda gözlenmemesi düşündürücüdür. Lenf nodu tutulumu olmayan grade 2 epidermoid karsinomda uzak met. görülmesi andiferansiye olmamış karsinomların da günümüzde izah edilemeyen birtakım faktörlere bağlı olarak prognozunu kötü olabileceğini, lenf nodu tutulumu olmayan glassy hücreli karsinomda rekürrens görülmesi ise tümör histopatolojisinin lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak prognozu etkileyebileceğini göstermektedir Glassy hücreli karsinomun son derece biyolojik agresif bir tümör olduğu gösterilmiştir (22).

## KAYNAKLAR

1. Lovecchio JL, Averette HE, Donata D, Belle J: 5 year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage 1b and 11a cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1989, 34:43
2. Podzasky ES, Palombo C, Manetta A. Assessment of pre-treatment laparotomy in patients with cervical carcinoma prior to radiotherapy Gynecol Oncol 1989. 33:71
3. Zaino RJ, Ward S, Delgado G. : Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage 1 b squamous cancer of cervix. AGOG study. Cancer 1992. 69:750
4. Camilien L, Gordon D, Fruchter RG. Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1988 30: 209
5. Stellato G, Tikalo L, Makela P, Kajanoja P: Pelvic lymph node metastases in cervical cancers comparison of lymphography, inspection radiography and histologic examination of lymph nodes Eur J Gynaecol Oncol 1992,13:161

6. Angel C, Beecham J, Rubens D: Magnetic resonance imaging and pathologic correlation in stage 1b cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1987,27:357
7. Piver MS, Chung WS: Prognostic significance of cervical lesions size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975,46:507
8. Van Nagell JR, Donaldson ES, Parker JC: The prognostic significance of cell type and lesion size in patients with cervical cancer treated by radical surgery. 1977; 5:142
9. Steren A, Nguyen y:-1 N, Averette HE, Estape R, Angioli R, Donato DM, Penalver MA, Sevin BU: Radical hysterectomy for stage 1b adenocarcinoma of the cervix: The university of Miami experience. *Gynecol Oncol* 1993,48:355
10. Matthews CM, Burke TW, Tornos C, Eifel PJ, Atkinson EN, Stringer CA, Morris M, Silva EG: Stage 1 cervical adenocarcinoma: Prognostic evaluation of surgically treated patients. *Gynecol Oncol* 1993, 49:19
11. Ballon SC, Berman ML, Lagasse LD. : Survival after extra-peritoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1981, 57:90
12. Hopkins MP, Schmidt RW, Roberts JA, Morley GW: The prognosis and treatment of stage 1 adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1988, 72:915
13. Jones WB: Surgical approaches for advanced or recurrent cancer of the cervix. *Cancer* 1987,60:2094
14. Greer BE, Figge UC, Tamimi HK, Cain JM: Stage 1b adenocarcinoma of the cervix treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 160:1509
15. Kilgore LC, Soong DJ, Gore H, Shingleton HM, Hatch KD, Partridge EE: Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988,31:137
16. Malcolm Coppleson: *Gynecologic Oncology*. (Vol 1 ) Clinical invasive carcinoma of cervix: Clinical features, diagnosis, staging and pretreatment evaluation. JR van Nagell. R V Hkjgins. 1992pp:663
17. Morrow CP: Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of Stage 1b, squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1980,10:105
18. Downey GO, Potish RA, Adcock LL. : Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: Therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 1989 160 1055
19. Chung CK, Stryker JA, Ward SP. Histologic grade and prognosis of carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1981, 57:636
20. Sedlacek TV, Mangan CE, Giuntoli RL. Exploratory celiotomy for cervical carcinoma: The role of histologic grading. *Gynecol Oncol* 1978, 6:138
21. Seliuzhitskii TV, Skvortsov SV, Lytsar BN, Khomenko LP: The use of tumor markers in the diagnosis and treatment monitoring of malignant tumors of the female genitalia. *Akush Ginekol Mosk*. 1993. 4: 48
22. Thomas MU, Deborah JG: Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1983. 51:2255