

Servikal Skuamöz Hücreli Karsinomlarda Lenf Nodu Metastazı İle Değişik Histopatolojik Parametreler Arasındaki İlişki

HISTOPATHOLOGICAL PARAMETERS TO BE USED IN INVESTIGATING THE LYMPH NODE METASTASIS OF THE SQUAMOUS CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX

Sevilay KURŞAKLIOĞLU*, Ayşe DURSUN**, Naei EDALI**

* Üz. Dr. T. T. Kızı Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D.

** Doç. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D. ANKARA

Özet

Amaç: İnvaziv servikal skuamöz hücreli karsinomları; kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörü olmaya devam etmektedir. Bu tümörlerde klinik evreden sonra en önemli prognostik belirleyici lenf nodu metastazıdır. Biz bu çalışmamızda tümörün biyolojik davranışını belirlemede kullanılacak bazı histopatolojik parametreleri lenf nodu metastazı ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Materyel ve Metot: Aşağıda radikal histerektomi ve pelvik lenf adenektomi ile tedavi edilmiş olan 36 adet servikal skuamöz hücreli karsinom vakası incelenerek tümör çapı, invazyon derinliği, histolojik sub tip ve grad. stromal lenositik ve eozinofilik reaksiyon ile parametrial tutulum kaydedildi ve bu histolojik parametrelerin lenf nodu metastazı ile olan ilişkisi araştırıldı, istatistiksel analizde χ^2 testi kullanıldı.

Bulgular: İnvaziv skuamöz hücreli karsinom vakalarında invazyon derinliği, angiolimfatik invazyon, tümör çapı, serebriyel lenositik ve eozinofilik reaksiyon ile lenf nodu metastazı arasında korelasyon gözlenirken ($p < 0.05$). histolojik sub tip ve tümör grad 7 ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç: Servikal skuamöz hücreli karsinomların biyolojik davranışını belirlemede bazı histopatolojik özelliklerin varlığı etabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serviks meri. Skuamöz hücreli karsinom, Lenf nodu metastazı

T. J. Obstet. Gynecol. 1998. 8:227-232

Geliş Tarihi: 16.12.1997

Yazışma Adresi: Dr. Ayşe DURSUN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji A.D.
Beşevler, ANKARA

T. J. Obstet. Gynecol. 1998. 8:227-232

Summary

Objective: Invasive squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix continues to be the most frequent malignant tumor of the female genital tract. The most important prognostic indicator of the invasive SCC is the stage of the tumor followed by lymph node metastasis. In this study, our aim is to examine the correlation which may be indicative of the biological behavior of the tumor.

Institution: Gazi University Medical Faculty, Department of Pathology, Ankara.

Materials and Method: In this study 36 cases of cervical SCC were included all of which had been operated with radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. The diameter of the tumor, the depth of invasion, lymphovascular invasion, histological subtype and grade, stromal lymphocytic and eosinophil leukocytic response and parametrial involvement were studied, the correlations of these parameters with lymph node metastasis were examined. χ^2 -test was used in the statistical analysis.

Results: While there was a correlation between lymph node metastasis and the depth of invasion, angiolymphatic invasion, the diameter of the tumor and stromal lymphocytic and eosinophil leukocytic response ($p < 0.05$), there was no statistically significant correlation between lymph node metastasis and histological subtype and the grade of the tumor.

Conclusion: We do have some histopathological features which help us in the evaluation of the biological behavior in cervical SCCs.

Key Words: Cervix uteri, Squamous cell carcinoma, Lymph node metastasis

T. J. Obstet. Gynecol. 1998. 8:227-232

Erken tanı ve gelişmiş tedavi yöntemlerine rağmen serviks karsinomları önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda en sık görülen karsinomlardan biridir (1).

İnvaziv servikal karsinomların yaklaşık %50-90 kadarı skuamöz/ hücreli tipindedir (2). Skuamöz hücreli karsinomların prognozu üzerine en etkili belirleyiciler klinik evre (3) ve lenf nodu (LN) metastazı (4-6) olmakla birlikte, tümörün biyolojik davranışını belirlemede çeşitli histopatolojik parametrelerin de etkili olduğu belirtilmektedir (7-15).

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya dazı Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 198K-1997 yılları arasında tanı konulup radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi ile tedavi edilen 36 adet servikal skuamöz hücreli karsinom (SHK) vakası dahil edildi. Her vakanın tüm Hematoksilen-Fozin boyalı preparatları yeniden incelendi. Ayrıca tümör bloklarından sen kesitler yapıldı. Her bir vaka için yaş ve tümörün makroskopik özellikler patoloji raporlarından belirlendi. Çalışmamızda değerlendirilmeye aldığımız histopatolojik parametreler aşağıdaki şekildeydi:

1. İnvazyon derinliği: Servikal yüzey ya da glandüler epitelin bazal membranından itibaren tümörün stroma içindeki maksimum mesafesi kalibreli oküler mikrometre yardımıyla ölçüldü. İnvazyon derinliği 0.5cm ve altı, 0.6-1cm, 1.1-1.5cm ve 1.5 cm üzeri olmak üzere dört gruba skorlandı.

2. Anjiolenfali invazyon (AL): Tutulan yapı, kan damarı ya da lenfatik olarak ayrı ayrı değerlendirilmeyip heri ungi birinin tutulumu anjiolenfatik invazyon olarak yorumlandı. Tümör hücrelerini içeren boşlukların endotelle döşeli olma kriteri esas alınmış, şüphede kalınan vakalarda retikülm ve elastik boyalar uygulandı.

3. Parametrial invazyon: Serviks çevresindeki majör kan damarları ve lenfatiklerin bulunduğu alanlarda tümör hücrelerinin varlığı araştırıldı.

4. Tümör stromasında lenfosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonu: Stromadaki diğer hücrelere olan oranlarına göre "hafif" ve "şiddetli" olarak değerlendirildi.

5. Histolojik subtip: Keratinizasyon derecesine göre "keratinize" ve "nonkeratinize" olarak ayrıldı.

6. Histolojik grade: Tümörün diferansiyasyon derecesine göre I-II-III olarak sınıflandırıldı (2).

7. Tümör çapı: 2 cm'den küçük, 2-3.9 cm ve 4 cm'den büyük olmak üzere üç gruba ayrıldı.

8. Her bir vakaya ait metastatik lenf nodları kaydedildi.

Yukarıdaki parametrelerin lenf nodu metastazı ile ilişkisi araştırıldı. Bu parametreler univariate analiz çerçevesinde x2 testiyle anlamlılık açısından incelendi, p değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. 2x2 düzenlerde beklenen değer 5ün altında olduğunda Fisher'in kesin x2 testi uygulandı. Yine 2x2 düzenlerde gözlenen değer 25'in altında ise Yates x2 testi kullanıldı.

Bulgular

Vakalarımızın yaş ortalaması 47.5 idi (en küçük 35, en büyük 67). Disscke edilen lenf nodu sayısı ortalama 13 idi (en az 9, en çok 16). Tümör çapları 1 cm'den 7 cm'ye değişen boyutlardaydı. 7 vaka 2 cm'den küçük, 14 vaka 2-3.9 cm arasında ve 15 vaka 4 cm'den büyük tümör çapına sahip idi. Çapı 2cm'den küçük vakaların hiçbirinde LN metastazı saptanmazken, 2cm-3.9cm arasında 64.3 ve 4cm üzerinde %73.3 oranında LN pozitifliği gözlemlendi (Tablo 1).

36 vakanın 22'sinde (%61.1) AL invazyon saptandı. 20 vakada (%55.6) lenf nodu metastazı pozitif idi. AL invazyon ile LN metastazı arasındaki ilişkiye baktığımızda, AL invazyon saptanan 22 vakanın 18'inde (%81.8) LN metastazı saptandı (Tablo 2). İstatistiksel olarak AL invazyon ile LN metastazı arasında ilişki mevcuttu (p<0.05).

Stromal invazyon derinliğine baktığımızda 3 vaka (%8.3) 0.5cm ve altında, 13 vaka (%36.1) 0.6 cm-1 cm arasında, 12 vaka (%33.3) 1.1 cm-1.5 cm arasında, 8 vaka ise (%22.2) 1.5 cm'nin üzerindedir. İnvazyon derinliği 0.5 cm ve altındaki vakaların hiçbirinde AL invazyon saptanmadı. 0.6 cm-1 cm arasında 5 vakada (%38.5), 1.1-1.5 cm arasında 9

Tablo 1. Tümör çapı ile LN metastazı arasındaki ilişki

Tümör Çapı	LN Metastazı		Toplamı
	Yok	Var	
<2 cm	7 (%100)	0	7 (%100)
2-3.9 cm	3 (%35.7)	9 (%62.2)	12 (%100)
>4 cm	4 (%20.6)	11 (%73.3)	15 (%100)

(xü.O') Is: 11.1(1 S!>-2)

Tablo 2. AL invazyon ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki

AL İnvazyonu	LN Metastazı		Toplam
	Yok	Var	
Yok	12 (%85,7)	2 (%14,3)	14 (%100)
Var	1 (%18,2)	18 (%81,8)	19 (%100)

(p<0,05) (Yates $\chi^2 = 13,19$ - SD = 1)

Tablo 3. İnvazyon derinliği ile AL invazyon arasındaki ilişki

İnvazyon Derinliği	AL İnvazyonu		Toplam
	Yok	Var	
<0,5 cm	3 (%100)	0	3 (%100)
0,6-1 cm	8 (%61,5)	5 (%38,5)	13 (%100)
1,1-1,5 cm	5 (%25)	9 (%75)	12 (%100)
>1,5 cm	0	8 (%100)	8 (%100)

(p<0,05) ($\chi^2 = 13,59$ - SD = 3)

Tablo 4. İnvazyon derinliği ile LN metastazı arasındaki ilişki

İnvazyon Derinliği	LN Metastazı		Toplam
	Yok	Var	
<0,5 cm	3 (%100)	0	3 (%100)
0,6-1 cm	8 (%61,5)	5 (%38,5)	13 (%100)
1,1-1,5 cm	5 (%41,7)	7 (%58,3)	12 (%100)
>1,5 cm	0	8 (%100)	8 (%100)

(p<0,05) ($\chi^2 = 13,54$ - SD = 3)

vakada (%75). 15 eninin üzerinde tüm vakalarda AL invazyon saptandı (Tablo 3). invazyon derinliği ve AL invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi (p<0.05).

İnvazyon derinliği ile LN metastazı arasındaki ilişki Tablo 4'de verilmiştir. 0.5 eninin altındaki vakaların hiçbirinde LN metastazı gözlenmezken, 0.6-1 em arasında 5 (<08.5). 1.1-1.5 em arasında 7 (%58.5), 1.5 em üzerindeki tüm vakalarda LN metastazı saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p- 0.05)

30 vakanın 14 tanesinde (%38.9) parametrial tutulum mevcuttur. Parametrial tutulum ile LN metastazı arasındaki ilişki Tablo 5'de verilmiştir.

Parametrial tutulumu olmayan Mikaların %31.8'inde, tutulum olan vakaların ise %92.9'unda LN pozitifliği gözlenmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Stromal lenfosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonu ile LN metastazı arasındaki ilişki Tablo 6'da verilmiştir. Şiddetli lenfositik cevap olan vakalarda %36.3 oranında LN pozitifliği gözlenirken, zayıf lenfositik cevapla bu oran %15.7 idi.Yine. eozinofil lökosit cevabı şiddetli olan hastalarda %,27.2 oranında LN metastazı saptanırken, zayıf eozinofilik infiltrasyon gösteren vakalarda bu oran %68 idi (Tablo 7). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.05).

Histolojik tutulum ile LN metastazı arasındaki ilişki Tablo 8'de verilmiştir. Nonkeratınize tümörlerde %59.3, keratınize olanlarda %44.4 oranında LN pozitifliği saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p<0.05).

Tümör grade'i ile ilgili veriler incelendiğinde vakaların %38.9'n az, %3X.9'u orta, %,22.2'si de az diferansiye kategoridedir, (irade 1 tümörlerde %71.4. grade II'de %42.9, grade III'de %50 oralımda LN pozitifliği saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p 0.05) (Tablo 9).

Tablo 5. Parametrial invazyon ile LN metastazı arasındaki ilişki

Parametrial Tutulum	LN Metastazı		Toplam
	Yok	Var	
Yok	15 (%68,2)	7 (%31,8)	22 (%100)
Var	1 (%7,1)	13 (%92,9)	14 (%100)

(p<0,05) (Yates $\chi^2 = 10,56$ - SD = 1)

Tablo 6. Stromal lenfositik infiltrasyon derecesi ile LN metastazı arasındaki ilişki

Lenfositik İnfiltrasyon	LN Metastazı		Toplam
	Yok	Var	
Hafif	2 (%14,3)	12 (%85,7)	14 (%100)
Şiddetli	4 (%63,6)	8 (%36,4)	12 (%100)

(p<0,05) (Yates $\chi^2 = 6,56$ - SD = 1)

Tablo 7. Sfromal eo/inofilik in'iltrasyon derecesi ile LN metastazı arasındaki dışkı

lio/inofilik in'iltrasyon	LN Meiasla/ı		
	Yük	Var	Toplam
Halil'	S (".,32)	17 (%68)	25("., 00)
Şiddetli	S (".,72.7ı	5[%27..3>	11(% 00)

(p- O.u.'ı (Efecter 'in x~ İnsi SD- -i)

Tablo 8. Histolojik subtip ile LN metastazı arasındaki ilişki

Histolojik Subtip	LN Metastazı		
	Yük	Var	Toplam
Nonkeratinize	11 (%40.7)	16 (%59.3)	27(%100)
Keratinize	5 (%55.6)	4 (%44.4)	9(%100)

(p- 0.05) (Fisher'in x² testi SD=1)

Tablo 9. Tümör grade'i ile LN metastazı arasındaki ilişki

Grade	LN Metastazı		
	Yük	Var	Toplam
I	4 (%28.6)	10 (%71.4)	14(%100)
II	8 (%57.1)	6 (%42.9)	14(%100)
III	4 (%50)	4 (%50)	8(%100)

(p- 0.05) (x² 2.44 SD 0.29)

Tartışma

Servikal skuamöz hücreli karsinomlarda en önemli prognostik parametre tümörün evresidir (3-6). Ancak aynı evrede olmalarına karşın hastaların nüks ve sürvi oranını %60-90 arasında değişmektedir (16). Prognozdeki bu farklılık başta lenf nodu metastazı ve bazı histopatolojik özellikler ile ilişkilidir (7-15). Bu histopatolojik özelliklerin başında invazyon derinliği gelmektedir. Birçok çalışmada, invazyon derinliği lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuş, ayrıca LN metastazı açısından çok önemli olan AL invazyon ile de ilişkisi gösterilmiştir (13,17-20). İnvazyon derinliği 5 mm'in altında olan hiçbir vakada LN metastazı gözlenmezken, 5 mm'nin üzerindeki ölçümlerde giderek artan oranlarda LN metastazı olduğu bildirilmekte ve invazyon derinliğinin artışı paralel olarak

nüks oranının arttığı ve sürvinin azaldığı belirtilmektedir (18,21,22). Bizim çalışmamızda da stromal invazyon derinliği 0.5cm'in altındaki hiçbir vakada LN metastazı saptanmazken, bu ölçümün üzerindeki derinliklerde, derinlik mesafesinin artışıyla orantılı olarak LN metastazlarında da artış gözlenmiştir.

SHK Marda AL invazyon ile LN metastazı arasında belirgin bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (4,11,23,24). AL invazyonun artmış LN metastaz insidansı ve ekstrapelvik tümör rekürrensi ile birlikte olduğu yayınlanmış ve 5 yıllık sürvinin AL invazyon olan vakalarda düştüğü belirtilmiştir (18,23-25). Chung ve arkadaşları AL invazyon gösteren vakalarda %63 oranında LN pozitifliği saptarken (26), Van Nagell %34 (20), Friedell ve arkadaşları %53 (10), Boyee ve arkadaşları %32(23) oranında pozitiflik bulmuşlardır. Bu çalışmada AL invazyonu pozitif olan 22 hastanın 18 tanesinde (%81.8) LN metastazı saptandı. AL invazyon negatif olan 14 vakanın ise sadece 2 tanesinde (%14.3) LN pozitif idi. Birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da AL invazyon ile LN metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

AL invazyonun, aynı zamanda tümörün stromal invazyon derinliği ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir (15,21,27). Bizim çalışmamızda da, invazyon derinliği 0.5cm'nin altındaki vakaların hiçbirinde AL invazyon saptanmadı. İnvazyon derinliği 0.5cm ve üzerindeki ölçümlerde giderek artan oranlarda AL invazyon gözlemlendi.

Tümörün biyolojik davranışını ve dolayısıyla ile surviyi etkileyen önemli parametrelerden biri de tümör çapıdır. Tümör çapı arttıkça LN metastaz insidansının arttığı belirtilmektedir (4,14,15,28). Bizim çalışmamızda da 2 cm'den küçük tümörlerde LN metastazı saptamadık. 2 cm üzerindeki invazyonlarda ise giderek artan oranlarda LN pozitifliği gözlemlendi. Tümör çapı ile LN metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut idi.

İnvaziv karsinomlarda çeşitli stromal reaksiyonlar görülebilmektedir. Bunlardan en sık görüleni, özellikle mononükleerlerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonudur. Lozinofil lökositler de sıklıkla bu infiltrasyona eşlik eder, ancak nadiren majör hücre tipini oluşturur. İnvaziv SHK'ların 1/4 ila 2/3 kadarında eozinofillerin de eşlik ettiği hücresel

reaksiyonlar görülmüştür (31,32). Van Nagell, belirgin stromal lenibsitik infiltrasyon varlığında hücrel immün cevabın yüksek olduğunu ve LN metastaz insidansının düşük olduğunu ileri sürmüştür (25). Ancak metastatik LN olan vakaların büyük çoğunluğunda belirgin lenibsitik infiltrasyon gösterilmiş ve rekürrens oranı, zayıf lenibsitik cevap olanlara yakın bulunmuştur. Bu veriler sonucunda, şiddetli lenibsitik infiltrasyonun LN metastazı ve dolayısı ile prognozu etkileyen bir faktör olabileceği ancak metastaz olduktan sonra lenibsitik infiltrasyon derecesinin önemi kalmadığı söylenmektedir (7). Ancak bazı araştırmacılar ise eozinofil infiltrasyonunun tek başına tümörün biyolojik davranışı üzerine etkili olmadığını ileri sürmektedirler (20,33). Bizim çalışmamızda, şiddetli stromal lenibsitik infiltrasyon gösteren vakaların %36.4'ünde LN metastazı saptanırken, zayıf lenibsitik cevap olan vakaların %85.7'sinde LN pozitifliği gözlemlendi. Benzer şekilde şiddetli eozinofilik lökosit infiltrasyonu olan hastaların %27.3'ünde LN metastazı saptanırken, zayıf eozinofilik reaksiyon gösteren vakaların %68'inde metastaz izlendi. Bu verilerle, kuvvetli immün cevabın LN metastaz insidansını azalttığı sonucuna vardık.

Parametria! tutulumun LN metastazı üzerine olan etkisine baktığımızda, parametria! invazyon olan vakalarımızın %92.9'unda LN metastazı pozitif iken, parametria! tutulumu olmayan vakalarda bu oran %31.8 idi. Çeşitli araştırmalarda, parametria! tutulumu olan vakalarda, tutulum olmayan vakalara oranla daha yüksek lenf nodu metastaz insidansı saptanmış ve ayrıca hematojen uzak metastaz oranının da belirgin olarak arttığı gözlemlenmiştir (4,12,14,17,34).

Servikal SHK'larda keratin üretimine bağlı olarak yapılan "grade"leme sisteminin uzun yıllardır prognozu belirlemede önemli olduğu düşünülmüş ve pelvik lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu söylenmiştir (8,35). Grade I tümörlerde pelvik lenf nodu metastazının %13, grade U'de %20, grade III'te ise %53 olduğu yayınlanmıştır (8). Sedlacek ve arkadaşları da 85 vakalık serilerinde, az diferansiye tümörlerde LN metastaz insidansının arttığını söylemişlerdir (36). Bu sonucu destekleyen yayınlar (9) olmakla birlikte genel kanı, histolojik grade ile LN metastazı arasında ko-

relasyon olmadığı şeklindedir (11,18,23,37,38). Bizim çalışmamızda da histolojik diferansiyasyon ve LN metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Servikal SHK'da histolojik subtipin biyolojik davranış üzerindeki etkisine bakıldığında bazı araştırmacılar nonkeratinize tümörlerde LN metastazının daha düşük olduğunu söylerken (16), diğerleri hücre tipi ile LN metastazı arasında ilişki olmadığını kaydetmişlerdir (15,25,39,40). Bizim verilerimiz, hücre tipi ile metastaz arasında ilişki olmadığını belirten yayınlan (11,18,23,35) destekler şekildeydi ve histolojik subtip ile LN metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak; SHK'da stromal invazyon derinliği, AL invazyon, tümör çapı, parametria! tutulum, stromal lenibsitik ve eozinofilik reaksiyon gibi histopatolojik faktörlerin, tümörün biyolojik davranışını ve dolayısıyla da prognozu belirlemede yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Halen tartışılan hücre tipi ve grade'ın prognoz tayinindeki yeri, geniş seriler, uzun takip ve moleküler düzeydeki incelemelerin artışı ile daha iyi anlaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Parkin MD. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancer in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41:184-97.
2. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4. baskı. Springer-Verlag, New York, 1994: 229-96.
3. Baltzer J, Lohe KT What's new in prognosis of cervical cancer? *Pathol Res Pract* 1984; 178:635-41.
4. Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors in cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71:209-13.
5. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain, *Int J Cancer* 1992; 52:750-8.
6. Noguchi H, Shiozawa, Sakai Y, Yamazaki T, Fukuta T. Pelvic lymph node metastasis of uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 27:150-8.
7. Bennan ML, Bergen S, Salazar IT. Influence of histological features and treatment on the prognosis of patients with cervical cancer metastatic to pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1990; 39:127-31.
8. Chung CK, Stryker JA, Ward SR, Nalimas WA, Mortel R. Histologic grade and prognosis of carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1981; 57:636-42.

9. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, Zaino R, Mortel R. Histologic grades and lymph node metastases in squamous cell carcinomas of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981; 12:348-54.
10. Friedell (ill. Steiner'G. Ristner RW. Prognostic value of blood vessel invasion in cervical cancer. *Obstet (ynecol* 1967; 29:855-7.
11. Gautlucr P. Ciore I. Slunglclon MM, Soong Sj. Orr JW, Hatch KD. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet (ynecol* 1985; 66:569-74.
12. Inouc T, Okumura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB. IFA and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphaducctomy with or without postoperative irradiation. *Cancer* 1984; 54:1714-19.
13. Inouc f. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametria! extension and cell lypes: A study of 628 cases with stage IB. IIA and IIB cervical carcinoma. *Cancer* 1984; 54:3035-42.
14. Kunura T, Tsukainoto N, Isuruclu N, Sailo T, Matstivama T. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer III patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69:181-6.
15. Lin Hk Cheng WL Chan RW, Chang DY. Risk factors for recurrence in patients with stage IB. IIA and IIB cervical carcinoms after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet (ynecol* 1990; 88:274-8.
16. Smilev I.M, Burke TW, Silva PC, Morris M, (erchenson DM, Wharton J f. Prognostic factors in stage Ib squamous cervical cancer patients with low risk for recurrence. *Obstet (ynecol* 1991; 77:271-5.
17. Goellner JR. Carcinoma of the cervix: Clinieopathologic correlation of 196 cases. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 75-85.
18. Moore DM, Stehinan IB. What is the appropriate management of early stage cervical cancer surgical assessment of lymph nodes and role of therapeutic resection of lymph nodes involved with cancer? *Nath Cancer Inst Monogr* 1996; 21:45-6.
19. Nahhas WA, Sharkey hi, Whitney CW, Itisseinzadeh N, ("hung CR, Moiled R. flic prognostic significance of vascular channel involvement and deep stromal penetration in early cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1983; 6:259-64.
20. Sidhu (S, Ross I.Ci, Barber IRR. Relation of histologic factors in the response of stage I epidermoid carcinoma of the cervix to surgical treatment: Analysis of 115 patients. *Am J Obslel (ynecol* 1970; 35:329-38.
21. yaino R.I, Ward S, Delgado (i. Histopathologic predictors of lite behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 69:1750-58.
22. Ayhan A, Tuncer ZS, Roscogln f, Yuec K, Ructikali T, Microinvasive carcinoma of the cervix: an analysis of 31 patients. *fur J (ynecol LEY*; 18:127-9.
23. Buckle) SL, fritz DM, Van he L, Higgins R, Sevin BU, Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *(ynecol Oncol* 1996; 63:4-9.
24. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancel* 1996; 78:1438-46.
25. Van Nagel! J R, Donaldson PS, Parker,)C. The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration III m\asive cervical cancer. *Cancer* 1978; 41:228-34.
26. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, Curry SL, Abi AB, Mortel R. Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:550-6.
27. Boyec JG, Fruehter RG, Nicastn AD, Deregt RII, Reims M. Vascular invasion in stage I carcinoma of the cervix. *Cancer* 1984; 53:175-80.
28. Burghardt F, Pickel IF. Focal spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1975; 52:138-45.
29. Swan DS, Roddick JW. A clinical-pathological correlation of cell type classification of cervical cancer. *Am J Obslel (ynecol* 1973; 16:666-670.
30. Benedelti F, Mancschi F, Scambia G. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol (ncol* 1990; 62:19-2-1.
31. Kapp DS, Livolsi \A. Intense eosinophilic stromal infiltration in carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic study of 14 cases. *Gynecol Oncol* 1983; 10: 9-30.
32. Sano T, Veki M. Stromal reactions to squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Obslel Gynecol* 1983; 56:906-10.
33. Bostrom SG, Hart WR. Carcinomas of the cervix with intense stromal eosinophilic. *Cancer* 1981; 47:2XX"-93.
34. Werner-Wasik VI, Scumid (II, Bornsieni F, Ball lit., Smith DM. Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1309-17.
35. Delgado G. Review stage IB squamous cancer of the cervix: the choice of treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 33:174-83.
36. Sedlacek TV, Mangan CF, Guintoh RL. Exploration of the role of histologic grading. *Gynecol Oncol* 1978; 6:138-43.
37. Beecham JB, HaKorscn T, Kolbensivodl A. Histologic classification, lymph node metastases and patient survival III stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 35:105-105.
38. Patanaphan V, Potissin-Rosillo, Sanla LA, Salazar O. Cancer of uterine cervix stage IB- Treatment results and prognostic factors. *Cancer* 1986; 57:860-70.
39. Ng ABP, Alkin NB. Histological cell type and DNA value in the prognosis of squamous cell cancer of the cervix. *Br J Cancer* 1978; 28:322-31.
40. Orfssman (II), Makueh R, Budhraia XL. Histopathologic grading of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1985; 55:1590-96.