

# Serviks karsinomlarında prognostik faktörler

Dr. Ayşe Dursun\*

Serviks karsinomlarında prognozu belirleyen faktörlerin başında klinik stage gelmektedir. 5 yıllık sörvi Stage 0 vakalarda %100, stage I %85-95, stage II %70-75, stage III %35'ken stage IV vakalarda %10'lara inmektedir.<sup>1</sup> Fakat aynı stage'de olmalarına karşın hastaların nüks ve sörvi oranları %60-90 arasında değişmektedir.<sup>2</sup> Aynı stage'deki hastaların prognozlarındaki bu farklılık genetik faktörler yaş ve özellikle de histopatolojik faktörler ve lenf nodüllerinin durumuna bağlıdır.

Daha önceleri yaşın prognozla ilişkili olmadığı düşünülürken,<sup>3</sup> son yıllarda genç hastalarda prognozun yaşlı hastalara oranla kötü olduğu belirtilmektedir.<sup>4</sup> Damar invazyonu, lenf nodülü metastazı ve kötü prognoz gösteren "small cell" karsinomların genç hastalarda daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmekte ve yaşlı kişilerde tümörün biyolojik davranışı, radyosensitivitesi ya da immüno-lojik uyarısının genç hastalardan farklı olduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Serviks karsinomlarının histopatolojik özellikleri prognozu belirleyen önemli faktörlerdir.

## HİSTOPATOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ

(Morfolojik ve Mikroskopik)

- Tümörün çapı, makroskopik özelliği,
- Tümörün servikal penetrasyonu (endometrial yayılım),
- Parametrial tutulum,
- Stromal invazyon derinliği,
- Histolojik tip,
- Differansiasyon,
- Stromal reaksiyon,
- Tümör-stromal sınır ilişkisi,
- Damar invazyonu (kapiller ve lenfatik)

Tümörün çapı risk gruplarını belirlemede en önemli faktörlerden biridir.<sup>3,5,6,7</sup> Tümör büyüklüğü ile pelvik nüks oranı arasında direkt ilişki vardır. Tümör çapı <3 cm olanlarda bu oran %6 iken, 3-5 cm'de %15, >5 cm çaplı tümörlerde %30'dur.<sup>7</sup> Bir başka çalışmada da 5 yıllık sörvi 3 cm'den küçük çaplı tümörlerde %91'ken, 3 cm'den büyük tümörlerde %76 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup>

Tümörün makroskopik olarak ekzofitik ya da endofitik

olması direkt prognozla ilişkili değildir.<sup>3</sup>

Tümörün servikal penetrasyonu prognozla ilişkili olup, penetrasyon derinliği arttıkça nüks ve lenf nodülü metastaz riski artmakta, 5 yıllık sörvi oranları ise düşmektedir.<sup>6</sup> Endometrial tutulumun prognostik önemi halen tartışmalıdır. Lenf nodülü metastazı, nüks ve sörvi ile istatistiksel bir ilişki olmadığı belirtilirken<sup>3</sup> bir başka çalışmada ise endometrial tutulum olan vakalarda 5 yıllık sörvi %73, tutulumun olmadığı vakalarda %93 bulunarak, prognozun endometriumun tutulduğu hastalarda daha kötü olduğu belirtilmektedir.<sup>6</sup>

Parametrial invazyonun olduğu vakalarda hematojen uzak organ metastazı ve metastatik lenf nodüllerinin sayısı artmakta, sörvi oranları bariz olarak düşmektedir.<sup>3,8</sup>

Diğer bir önemli prognostik faktör, tümör stromal invazyon derinliğidir. Invazyon derinliği arttıkça damar invazyonu görülme oranları ve lenf nodülü metastaz riski artmaktadır.<sup>2,3,5,6,9</sup> Aynı şekilde invazyon derinliğinin parametrial tutulum ile de yakını ilişkisi vardır. Invazyon derinliği 5 mm'nin altındaki tümörlerin hiçbirinde parametrial tutulum görülmemektedir.<sup>9</sup> Delgado ve ark. yaptıkları bir çalışmada 3 yıllık hastalıksız interval oranlarını invazyon derinliği < 5mm %94,6, 6-10 mm %86, 11-15 mm %75,2, 16-20 mm %71,5, >21 mm tümörlerde ise %59,5 olarak bildirmektedirler.<sup>3</sup> Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada da 5 mm altında invazyon derinliği olan vakalarda 5 yıllık sörvi %94,5 mm'nin üstünde invazyon derinliği olan tümörlerde %58 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup>

Servikte adenokarsinomların prognozu skuamöz karsinomlardan daha kötüdür. Nüks riski skuamöz karsinomların en kötü prognostik tipi olan small cell karsinomlardan bile çok yüksektir.<sup>2,10,11</sup> Servikte nadir görülen adenoskuamöz karsinomlarda pür adenokarsinom ve skuamöz karsinoma oranla çok daha kötü prognoz gösterirler. Adenoid kistik karsinomlar adenokarsinom ve skuamöz karsinoma göre daha yüksek lokal nüks ve metastaz ile dikkati çekerler.<sup>10</sup>

Serviks skuamöz karsinomlarında keratin yapımına bağlı olarak yapılan "grade" leme sisteminin uzun yıllardır prognozu belirlemede önemli olduğu bilinmektedir.<sup>3,12</sup> Tümör büyüklüğü ve pelvik lenf nodülü metastazı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yüksek grade'li tümörlerin genellikle 4 cm. çapın üstünde olduğu, grade I tümörlerde

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

pelvik lenf nodülü metastazı %13, grade II'de %20, grade III vakalarda ise %53 olarak bildirilmekte, nüks, uzak metastaz riskinin de grade I tümörlerde en düşük grade III tümörlerde ise en yüksek olduğu ileri sürülmektedir.<sup>12</sup> Sonuçta skuamöz karsinomlu hastalıkların klinik değerlendirilmesi ve tedavi planında histolojik gradeleminin çok önemli olduğu kabul edilmiştir. Ancak Wentz ve Reagan'ın skuamöz karsinomları hücre tiplerine göre sınıflandırması ve gradelemenin tümörün biyolojik davranışını yansıtmadığını belirtmesi bu konuda halen devam eden tartışmaları başlatmıştır.<sup>13</sup> Grade ile sörvi oranları arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadığı ileri sürülmekte buna karşılık hücre tipinin radyosensitivitesi ve radyokürabilitesinin değişik olduğu dolayısıyla 5 yıllık sörvilerinin de farklı bulunduğu ve sonuçta prognoz belirlemede hücre tipinin gradelemeye göre üstün olduğu savunulmaktadır.<sup>13,14,15,16</sup> Large cell non-keratinize tipteki tümörler en iyi prognostik tipteki tümörlerdir.<sup>10,14,15</sup> Kötü prognostik tip olan small cell karsinomlarda damar invazyonu, parametrial tutulum, lokal nüks ve uzak metastaz riski, large cell nonkeratinize ya da keratinize tümöre oranla çokyüktür. Aynı şekilde prognozu olumsuz etkileyen stromada lenfoplazmositik infiltrasyonun görülmemesi, unstimüle lenf nodülü sayısındaki artış da small cell karsinomların özelliğidir.<sup>17</sup> 5 yıllık sörvi large cell nonkeratinize tümörlerde %51,8, keratinize tümörlerde %34,7 iken small cell karsinomlarda ise %10'lara düşmektedir.<sup>14</sup> Hücre tipinin prognostik üstünlüğünü ileri sürenler serviks skuamöz karsinomlarında keratinizasyona endeksli gradelemenin hatalı yapıldığını, servikste normalde skuamöz epitelde keratin yapımının olmadığı ve keratin yapımının iyi differansiasyonu değil aslında bir "intermediate" differansiasyonu yansıttığını, bundan dolayı da large cell keratinize tümörlerin grade I'e karşılık gelmesinin doğru olmadığını belirtmektedir.<sup>13</sup> Bu ilk bakışta gerçekten çok mantıklı gibi görülsede servikste olduğu şekilde skuamöz mukoza ile döşeli özofagus, lareks gibi diğer yerlerdeki skuamöz karsinomlarda belirgin keratin yapımı tümörün iyi diferansiye olduğuna işaret etmektedir. Bu tartışmalar süregelmekte ve bugün birçok merkez hücre tipini kullanarak skuamöz karsinomları sınıflandırmakta iken, birçok merkez de gradeleme sistemini kullanmaktadır.

Serviks karsinomlarında lenfoplazmositik infiltrasyon, makrofaj infiltrasyonu, mast hücre sayısındaki artış, eozinofil lökosit infiltrasyonu, kollajen ve rekitülüm lif varlığı ve dağılım ile karakterli stromal reaksiyonların prognozu etkilediği bilinmektedir.<sup>18,19,20</sup> Stromada yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon görülmesi iyi prognostik işaretir.<sup>18</sup> Bu vakalarda pelvik lenf nodülü metastazı ve lokal nüks oranları, lenfoplazmositik infiltrasyonun az ya da hiç görülmediği vakalara göre oldukça düşüktür. Belirgin lenfoplazmositik infiltrasyonun izlendiği tümörlerde bir başka iyi prognostik işaret olan non-metastatik lenf nodüllerindeki

"lenfosit hakim" pattern varlığında bir artış dikkati çekmektedir. Ayrıca memedeki medüller karsinoma benzer şekilde son yıllarda tanımlanan stromada yoğun lenfosit infiltrasyonu ile karakterli "circumscribed" karsinomlarda da prognoz son derece iyi olduğu belirtilmektedir.<sup>21</sup> Stromadaki lenfositlerin büyük kısmı T lenfositlerdir. T lenfositler ve makrofajların stromal reaksiyonu malign tümör ve hastanın immün savunma mekanizmaları arasındaki yoğun bir etkileşimi göstermektedir.<sup>22</sup>

Eozinofil lökosit infiltrasyonu serviks karsinomlarının %3-27'sinde görülmektedir. Genç hastalarda ve erken stage'deki vakalarda daha çok görülmektedir. Özellikle belirgin lenfoplazmositik infiltrasyonun izlendiği vakalarda daha sık görüldüğü, kuvvetli immün yanıtı ortaya koyduğu ve bu hastalarda sörvinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir.<sup>19</sup> Ancak, Bostrom ve ark. ise yaptıkları çalışmada eozinofil lökosit infiltrasyonun tek başına prognostik bir önemi olmadığını savunurken,<sup>23,27</sup> hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise yoğun eozinofil lökosit infiltrasyonu gösteren vakaların hemen tamamının nüks gösterdiği bildirilmiştir.<sup>24</sup>

Kollajen ve rekitülüm lif artışı, glikozaminoglikanların yüksek konsantrasyonlarda bulunması kollajen/kollajenaz aktivitesi oranının yüksekliği şeklindeki stromal reaksiyonlar tümörün invazivliğine karşı koruyucu bir mekanizma oluşturarak iyi prognostik faktörler olarak bilinmektedir. Tümörün invazyon derinliği stromada kollajenin yoğun olarak izlendiği vakalarda, kollajenin az olduğu vakalara oranla oldukça düşüktür. Belirgin damar invazyonu olan vakalarda da stromada kollajen miktarı az, kollajen aktivitesi yüksek olarak bildirilmektedir.<sup>20</sup>

Bir başka ilginç konu serviks karsinomlarında tümörü stroma sınırı ilişkisinin prognozda etkili olup olmadığıdır. Tümör ile stroma sınırının iyi seçilemediği diffüz, infiltratif görünümü ile karakterli "spreading" patternde lenfatik invazyon daha yüksek oranda görülsede istatistiksel olarak tümör grupları ile stroma sınırının belirgin olduğu "pushing" patternli karsinomların nüks oranları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirtilmektedir.<sup>2</sup>

Damar invazyonu diğer birçok malign tümörde olduğu gibi serviks karsinomunda da oldukça önemli bir prognostik faktördür.<sup>3,5,6,18</sup> Invazyon derinliği ile ilişkili olup,<sup>25,26,27</sup> 3 mm'in altında invazyon derinliği olan tümörlerde damar invazyonu %33 oranında görülürken, derinliği 3 mm'nin üstündeki tümörlerde bu oran %67'lere çıkmaktadır.<sup>28</sup> Damar invazyonu olan vakalarda lenf nodülü metastaz riski artmaktadır. Damar invazyonu olan vakalarda lenf nodülü metastazı %34 iken, olmayan vakalarda %6'dır.<sup>18</sup> Nüks ve ekstrapelvik yayımla da direk ilişkisi olup; sörviyi %50'lere varan oranlarda düşürerek etkili olmaktadır. Nonmetastatik lenf nodüllerindeki unstimüle patternin lenfatik kanallar içerisinde bulunan tümör hücrelerinin antijenik ekspresyonlarını kaybettiğinden ileri

geldiği düşünülmüştür.<sup>18</sup> Damar invazyonu prognozda önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmekle birlikte Gauthier ve ark. lenfatik tutulum ile sörvi arasında istatistiksel ilişki olmadığını belirtmesi, daha sonra Smiley ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada damar invazyonu ile nüks arasında bir ilişki olmaması<sup>2,5</sup> ve son olarak da Jinekolojik Onkoloji grubunun 1992 yılında yaptıkları bir çalışmada lenf nodülü metastazında invazyon derinliğinin, damar invazyonundan daha önemli olduğunu vurgulaması bu konudaki tartışmaların devamına neden olmaktadır.<sup>29</sup> Mikroinvaziv karsinomlarda da damar invazyonu servikal doku örnekleri seri kesitlerle dikkatle incelendiğinde %57'lere varan oranlarda görülebilmektedir.<sup>28</sup> Mikroinvaziv karsinomlarda en fazla 2 invazyon yeri varsa damar invazyonu %48 oranında, 3'un üstünde invazyon yeri varsa bu oran %67 olarak belirtilmektedir.<sup>28</sup> Stromal invazyon şeklinin "confluent" ya da "finger-like" patternde olmasının damar invazyonu ile ilişkili olmadığı görülmüştür.<sup>28,30</sup> İlginç olan bir diğer nokta da mikroinvaziv karsinomlar invaziv karsinomların tersine uzun yıllar takip edilmesine rağmen büyük kısmında lenf nodülü metastazı izlenmemesidir.<sup>28,30</sup>

### LENF NODÜLLERİNİN DURUMU

- Lenf nodül metastazı
- Metastatik lenf nodüllerinin sayısı,
- Metastatik lenf nodüllerinin seviyeleri, (pelvik-ekstrapelvik),
- Unilateral/bilateral tutulum,
- Metastazın natürü (makroskopik-mikroskopik)
- Non-metastatik regional lenf nodüllerinin histolojik görünümü
- lenfosit hakim pattern
- germinal merkezler belirgin pattern
- unstimüle pattern
- lenfosit kayıp pattern

Lenf nodülü metastazının varlığı prognoz ve tedaviyi belirleyen en önemli parametrelerden biridir.<sup>2,6,8,11,24,28</sup> Lenf nodülü metastazı olmayan vakalarda 5 yıllık sörvi %89-90 iken, lenf nodülü metastazı olan vakalarda %40-50'dir.<sup>8,24</sup> Ayrıca metastatik lenf nodüllerinin sayısı arttıkça sörvi oranları da düşmektedir.<sup>11,24</sup> 5 yıllık sörvi bir no-

dülde metastaz (+) olanda %41 olarak bulunmuştur.<sup>31</sup> Metastatik lenf nodülü sayısı ile hastanın stage'i ve parametrial invazyon varlığı da ilişkilidir.<sup>31</sup>

Ekstrapelvik lenf nodüllerinin tutulumu prognozu daha da olumsuz etkilemekte, bu vakaların sörvi oranları, pelvik lenf nodül metastazı olanlara göre çok daha düşüklük olarak bildirilmektedir.<sup>32</sup> Bilateral lenf nodül metastazı olan vakalarda da prognoz daha kötüdür.<sup>32</sup>

Makroskopik lenf nodülü metastazı olan vakaların 5 yıllık sörvileri %13 iken, okült (mikroskopik) lenf nodülü metastazı olan vakalarda %62'dir.<sup>32</sup>

Meme karsinomunda olduğu gibi serviks karsinomunda da nonmetastatik regional lenf nodüllerinin histolojik patternlerinin prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>33</sup> Lenfosit hakim patternde lenf nodülü metastaz görülme sıklığı oldukça düşük olup, sörvi oranları diğer tiplere göre en yüksek olarak izlenmektedir. Unstimüle ve lenfosit kayıp patternlerde prognoz daha kötüdür.<sup>17,18,33</sup>

Serviks karsinomlarında bu prognostik faktörler kullanılarak risk grupları belirlenmiştir. Gautier ve ark. stage Ib skuamöz karsinomlarda 3 risk grubu belirlemiştir.<sup>5</sup>

1. Düşük risk grubu: Tümör çapı <2cm, stromal invazyon derinliği ne olursa olsun- Tümör çapı 2,1-3 cm., invazyon derinliği <15mm.

2. Orta derecede risk grubu; Tümör çapı 2,1-3 cm., invazyon derinliği >15 mm., Tümör çapı >3 cm., invazyon derinliği <15 mm.

3. Yüksek risk grubu: Tümör çapı >3cm., invazyon derinliği >15 mm.

Son olarak Kamura ve ark. vakaları iki grupta toplamışlardır.<sup>11</sup>

A. Pelvik lenf nodül metastazı olmayan, küçük çaplı skuamöz karsinomlar iyi prognostik grup içindedirler.

B. İki ya da daha fazla pelvik lenf nodül metastazlı skuamöz karsinomlar ya da 1 pelvik lenf nodül metastazı ve büyük tümör çapı olan skuamöz karsinomlar ile 1 pelvik lenf nodül metastazlı adenokarsinomlu vakalarda kötü prognostik grupta toplanmışlardır.

Serviks karsinomu vakalarında risk grupları belirlenerek ya da bütün prognostik faktörler birlikte değerlendirilerek tedavi şekli planlanmaktadır.

### KAYNAKLAR

- 1 Rotman M: Prognostic factors in cervical carcinoma: implications in staging and management. *Cancer* 1981; 48; 560-8.
- 2 Smiley L.M., Burke T.W., Silva E. G, Morris M, Gerchenson D.M, Wharton J.T. Prognostic factors in stage Ib squamous cervical cancer patients with low risk for recurrence. *Obstet. Gynecol* 1991; 77; 271-5.
- 3 Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B.U, Creasman W.T, Major F. 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, 352-7
- 4 Kodama S, Kanazawa K, Honma S, Tanake K. Age as a prognostic factor in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1991; 68; 2481-5.
- 5 Gauthier P, Gore I, Shingleton H.M, Soong S.J, Orr J. W, Hatch K.D. Identification of histopathologic risk groups in stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet*

- Gynecol 1985; 66; 569-73.
- 6 Hopkins M.P, Morley G.W. Stage Ib squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164; 1520-9.
  - 7 Perez C.A, grigsby P.W, Nene S, Camel H. M, Galakatos A, Kao M.S, Lockett M.A: Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69; 2796-806.
  - 8 Ngan H.Y.S, Obradoic D, Kraver F. Cancer of the cervix stage Ib and IIa: Survival related to treatment and histopathological risk factors. *E.J. Surg. Oncol* 1988; 14, 203-8.
  - 9 Inove T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension, and cell types. A study of 628 cases with stage Ib, IIa and IIb cervical carcinoma. *Cancer* 1984; 54; 3035-42.
  - 10 Anderson M.C. Premalignant and malignant disease of the cervix: in: Fox H, editors. *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. 3th ed. (Vol 1). London. Churchill Livingstone, 1987; 288-94.
  - 11 Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, Nakano N. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69; 181-6.
  - 12 Chung C.K, Stryker J.A, Ward S.P, Nahhas W.A, Mortel R. Histological grade and prognosis of carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1981; 57; 636-42.
  - 13 Wentz W.B, Reagan J.W. Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer* 1959; 12; 384-8.
  - 14 NG A.B.P, Atkin N.B. Histological cell type and DNA value in the prognosis of squamous cell cancer of uterine cervix. *Br. J. Cancer* 1973; 28; 322-31.
  - 15 Swan D.S, Roddick J.W. A clinical pathological correlation of cell type classification for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116; 666-70.
  - 16 Crissman J.D, Makuch R, Budhraj M. Histopathologic grading of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1985; 55; 1590-6.
  - 17 Van Nagelli J.R, Donaldson E.S, Wood E.G, Maruyama Y, Utley J. Small cell cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1977; 40; 2243-9.
  - 18 Van Nagelli J.R, Donaldson E.S, Wood E.G, Parker J.C. The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer. *Cancer* 1978; 41; 228-34.
  - 19 Kapp D.S, LiVolsi V.A. Intense eosinophilic stromal infiltration in carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic study of 14 cases. *Gynecol Oncol* 1983; 10; 19-30.
  - 20 Sano T, Veki M. Stromal reactions to squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 56; 906-10.
  - 21 Hasumi K, Sugano H, Sakamoto G, Masubuchi K, Kubo H. Circumscribed carcinoma of the uterine cervix with marked lymphocytic infiltration. *Cancer* 1977; 39; 2503-7
  - 22 Dietl J.A, Horny H.P, Buchholz F. Lymphoreticular cells in invasive carcinoma of the uterine cervix: an immunohistological study. *Int J. Gynecol Obstet*. 1990; 34; 179-82.
  - 23 Bostrom S.G, Usaf L.C, Hart W.R. Carcinomas of the cervix with intense stromal eosinophilia. *Cancer* 1981; 47; 2887-2893.
  - 24 Berman M.L, Bergen S, Salazar H. 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.
  - 25 Barber H.R.K, Sommers F.S.C, Rotterdam H, Kwon T. Vascular invasion as a prognostic factor in stage Ib. *Cancer of the cervix. Obstet. Gynecol* 1978; 52; 343-8
  - 26 Boyce J.G, Fruchter R.G, Nicastrì A., Deregì R.H, Ambivagar P, Reinis M, Macaseat M.A, Rotman M. Vascular invasion in stage I carcinoma of the cervix. *Cancer* 1984; 53; 1175,1180.
  - 27 White C.D, Morley G.W, Kumar N.B. The prognostic significance of tumor emboli in lymphatic or vascular spaces of the cervical stroma in stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J. Obstet Gynecol* 1984; 149; 342-9.
  - 28 Roche W.D, Norris H.j. Microinvasive carcinoma of the cervix. The significance of lymphatic invasion and confluent patterns of stromal growth. *Cancer* 1975; 36; 180-6.
  - 29 Zaino R.J, Belgado G, Bundy S.B, Gore H, Fetter G, Ganjei P, Fraunhofer E. Histopathologic predictors of the behaviour of surgically treated stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1992; 69; 1750-8.
  - 30 Larsson G, Alm P, Guilberg B, Grundsell H. Prognostic factors in early invasive carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146; 145-53.
  - 31 Inove T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages Ib, IIa and IIb. *Cancer* 1990; 65; 1923-7.
  - 32 Tinga D.j, Timmer P.R, Bouma j, Alders J.G. Prognostic significance of single versus multi lymph node metastases in cervical carcinoma stage Ib. *Gynecol. Oncol* 1990; 39; 175-80.
  - 33 Van Nagell J.R, Donaldson E.S, Parker J.c, Van Dyka A.H, Wood E.G. The prognostic significance of pelvic lymph node morphology in carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1977; 39; 2624-2632.