



Fattori prognostici nel cancro cervicale allo stadio IB-IIB e linfonodi positivi, nelle pazienti trattate con isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica

J. KODAMA, N. SEKI, Y. OJIMA, K. NAKAMURA, A. HONGO, Y. HIRAMATSU

PROGNOSTIC FACTORS IN NODE-POSITIVE PATIENTS WITH STAGE IB-IIB CERVICAL CANCER TREATED BY RADICAL HYSTERECTOMY AND PELVIC LYMPHADENECTOMY.

J. Kodama, N. Seki, Y. Ojima, K. Nakamura,
A. Hongo, Y. Hiramatsu

Department of Obstetrics and Gynecology,
Okayama University Graduate School of Medicine
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Giappone

Int. J. of Gynecol. and Obstet. 93: 130-135, 2006
0020-7292/\$ - see front matter

© 2006 International Federation of Gynecology and Obstetrics

Riassunto

Obiettivo: scopo del presente studio è stato quello di identificare i fattori prognostici nelle pazienti con cancro della cervice uterina trattate chirurgicamente, che presentavano anche linfonodi pelvici positivi.

Metodo: la popolazione delle pazienti era costituita da 68 soggetti con cancro cervicale agli stadi IB-IIB e linfonodi pelvici istologicamente accertati.

Risultato: non è stata riscontrata alcuna associazione tra tipo di terapia adiuvante ed esito. L'analisi multivariata ha rivelato che i tumori istologicamente non-squamosi erano un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza libera da malattia e globale. Nei carcinomi a cellule squamose, la natura bilaterale dei linfonodi positivi non era un fattore significativo ai fini della sopravvivenza libera da malattia. Nei carcinomi non a cellule squamose, i linfonodi positivi di dimensioni superiori a 2 cm sono risultati un fattore significativo per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia.

Conclusioni: in questa popolazione, le forme istologicamente non-squamosi erano un fattore prognostico indipendente, e la chemioradioterapia non migliorava l'esito in termini di sopravvivenza.

KEY WORDS: Cancro cervicale - Linfonodi positivi - Prognosi - Chemioradioterapia.

Introduzione

La disponibilità dei programmi di screening citologici cervicali ha ridotto l'incidenza del cancro invasivo del collo uterino. Ciononostante, queste neoplasie rimangono uno dei principali problemi di salute nelle donne di tutto il mondo. Lo stadio della malattia è ancora il criterio prognostico più importante nei soggetti con cancro cervicale invasivo. Tuttavia, la sopravvivenza delle pazienti dopo isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica dipende da numerosi fattori, tra

cui lo stato dei linfonodi, le dimensioni del tumore, l'estensione paracervicale, la profondità dell'invasione stromale, l'invasione dello spazio linfo-vascolare e il tipo istologico delle cellule (1). Il più importante di questi è lo stato dei linfonodi, ma non è stato ancora determinato alcun fattore prognostico utile che predica con successo se le pazienti con linfonodi positivi sono a rischio di recidiva della malattia.

Lahousen et al. hanno osservato, in un trial multicentrico randomizzato prospettico, che né la chemioterapia adiuvante né la radioterapia migliorano la sopravvivenza o l'incidenza di recidive nelle pazienti ad alto rischio con carcinoma cervicale a cellule squamose, incluse quelle con linfonodi pelvici positivi dopo isterectomia radicale (2). Uno studio del *SouthWest Oncology Group (SWOG8797)* ha valutato donne con linfo-

nodi pelvici positivi e/o interessamento microscopico del parametrio e/o margini chirurgici positivi. Queste pazienti erano assegnate in maniera randomizzata a ricevere la irradiazione pelvica da sola o in combinazione con la chemioterapia. I risultati di questo trial clinico hanno dimostrato che con l'aggiunta del trattamento chemioterapico, la sopravvivenza libera da malattia e quella globale miglioravano significativamente (3).

Nella nostra istituzione, nelle pazienti con linfonodi positivi sono state usate 3 modalità di trattamento adiuvante; fino al 1997 abbiamo impiegato o l'irradiazione esterna totale della pelvi o la chemioterapia di combinazione. Gli adenocarcinomi erano generalmente considerati più radioresistenti dei carcinomi squamosi (4). La chemioterapia adiuvante era preferita alla radioterapia adiuvante nelle pazienti con carcinomi istologicamente non a cellule squamose. Dopo il 1997 è stata usata la chemioradioterapia. Scopo del presente studio è stato quello di identificare i fattori prognostici in un gruppo di pazienti con cancro cervicale allo stadio IB-IIB e linfonodi pelvici positivi trattate chirurgicamente, e di valutare se la chemioradioterapia adiuvante migliorava l'esito in termini di sopravvivenza.

Pazienti e metodi

La popolazione in studio è costituita da una serie consecutiva di pazienti trattate tra il marzo 1985 e il marzo 2003, e che presentavano cancri cervicali allo stadio IB-IIB e linfonodi pelvici positivi dimostrati istologicamente. Ognuna di queste pazienti è stata sottoposta a isterectomia radicale (tipo III di Rutledge-Piver) ed a linfoadenectomia pelvica sistematica presso il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia della Scuola di specializzazione in Medicina, Odontoiatria e Scienze Farmaceutiche dell'Università di Okayama. Sono state escluse dallo studio le pazienti con metastasi ai linfonodi paraortici, che prima dell'intervento erano state trattate con chemio- o radioterapia neoadiuvante, o che non avevano ricevuto la chemioterapia adiuvante. Il numero mediano di linfonodi pelvici asportati è stato di 32,5 (range 15-74). Venivano valutate le seguenti caratteristiche anatomopatologiche: dimensioni del tumore, profondità dell'invasione stromale, estensione parametrica, invasione dello spazio linfo-vascolare, numero e dimensioni massime dei linfonodi positivi, natura laterale dei linfonodi positivi e presenza di metastasi ovariche.

Tutte le pazienti venivano trattate o con 50 Gy di irradiazione esterna totale della pelvi o con 3 cicli di chemioterapia di combinazione a base di platino. Nel presente studio, 21 delle 68 pazienti sono state trattate dal 1998 con la contemporanea somministrazione

di chemio- e radioterapia, e i cicli di chemioterapia di combinazione consistevano in 3 cicli, praticati ogni 3-4 settimane, di ifosfamide e di paclitaxel, o pirarubicina e carboplatino. Inoltre, nessuna paziente è stata trattata a campi estesi.

La sopravvivenza libera da malattia e globale erano definite, rispettivamente, come l'intervallo tra l'intervento iniziale e la recidiva clinicamente o radiologicamente accertata o il decesso. La data finale del follow-up per l'analisi è stata fissata al 31 maggio 2005, e la durata mediana di questo è stata di 55,5 (range 4-200) mesi.

Le sopravvivenze sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier, e le differenze valutate mediante il *log-rank test*. Tutte le variabili venivano poi scelte per un modello multivariato dei rischi proporzionali di Cox, al fine di accertarne il valore prognostico. Queste analisi sono state effettuate utilizzando il software *Stat-View 5.0* (Abacus Concepts, Berkeley, CA). Erano considerati statisticamente significativi i valori $<0,05$.

Risultati

Le pazienti identificate come rispondenti ai nostri criteri di eleggibilità per questo studio sono state 68, e comprendevano 17 casi di cancro cervicale allo stadio IB, 6 allo stadio IIa, e 45 allo stadio IIB. L'età mediana al momento dell'intervento era di 54,4 (range 22-68) anni. I tipi istologici comprendevano 48 carcinomi a cellule squamose, 17 adenocarcinomi, e 3 carcinomi adenosquamosi. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è risultata del 50,6%, e quella globale a 5 anni del 67,9%. Recidiva di malattia è stata osservata in 31 pazienti (45,6%), con un tempo mediano di 20 (range 5-78) mesi. Tra le pazienti con neoplasia recidivante, recidive locoregionali si sono verificate in 6 casi, a distanza in 22, e locoregionali/a distanza in 3.

Le caratteristiche delle pazienti sono mostrate nella Tabella 1. Il valore mediano delle dimensioni del tumore era di 35,5 mm, e 3 il numero mediano di linfonodi positivi. Invasione stromale di oltre i 2/3 è stata osservata in 61 casi, parametrica in 39, e linfo-vascolare in 53. Inoltre, metastasi ovariche sono state riscontrate in 4 pazienti, linfonodi positivi bilaterali in 36, e linfonodi di oltre 2 cm in 24. In queste pazienti, abbiamo valutato il significato prognostico, in termini di sopravvivenza, dei fattori clinico-patologici associati mediante analisi univariata, utilizzando il *log-rank test* (Tabb. 2 e 3). Un fattore significativo per la sopravvivenza sia libera da malattia che globale è risultata essere il tipo istologico a cellule non-squamose. La sopravvivenza libera da malattia era minore nei casi di linfonodi positivi bilaterali, sebbene la differenza non rag-

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DELLE PAZIENTI.

Variabili	No. di pazienti	Variabili	No. di pazienti
Età (anni)		Invasione dello SLV	
Mediana	54,5	Negativa	15
Range	22-68	Positiva	53
Stadio		No. di linfonodi positivi	
IB	17	Mediana	3
IIA	6	Range	1-16
IIB	45	Natura laterale dei linfonodi positivi	
Istologia		Unilaterale	32
CCS	48	Bilaterale	36
Carcinoma adenosquamoso	3	Dimensioni massime dei linfonodi positivi (cm)	
Adenocarcinoma	17	=< 1	9
Dimensioni del tumore (mm)		1-2	35
Mediana	35,5	2-3	19
Range	7-60	> 3	5
Invasione stromale		Metastasi ovariche	
=< 2/3	7	Negative	64
> 2/3	61	Positive	4
Invasione parametricale		Terapia adiuvante	
Negativa	29	Radioterapia	28
Positiva	39	Chemioterapia	19
		Chemioradioterapia	21

CCS: carcinoma a cellule squamose; SLV: spazio linfonodale.

giungesse la significatività statistica. Non vi era invece associazione tra terapia adiuvante e prognosi (Fig. 1). Tutti i fattori prognostici sono stati ulteriormente valutati utilizzando un modello multivariato dei rischi proporzionali di Cox, ed è stato osservato che il tipo istologico a cellule non-squamose era un indicatore indipendente della sopravvivenza sia libera da malattia che globale [intervallo di confidenza (IC) al 95%, 1,77-11,49, P = 0,002 e IC 95% 1,17-8,06, P = 0,029, rispettivamente].

Nei carcinomi a cellule squamose, la natura bilaterale dei linfonodi positivi è risultato un fattore significativo per la sopravvivenza libera da malattia (Fig. 2). In questi stessi tumori, tuttavia, i linfonodi delle dimensioni di oltre 2 cm sono risultati un indicatore prognostico significativo di sopravvivenza libera da malattia (Fig. 3). Nella popolazione del presente studio non siamo riusciti a identificare alcun fattore prognostico per quanto riguarda la sopravvivenza globale.

Discussione

In Giappone, nei cancri cervicali agli stadi IB-IIB FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) l'isterectomia radicale viene impiegata di preferen-

za rispetto alla radioterapia. La terapia radiante è prescelta solo in caso di pazienti anziane o di casi inoperabili a causa di condizioni morbose concomitanti. La chirurgia consente di valutare esattamente lo stato dei linfonodi, che è la variabile dipendente maggiormente associata alla sopravvivenza, ma risultati contrastanti esistono per quanto concerne i fattori prognostici utili per predire se le pazienti con linfonodi positivi sono a rischio di recidiva della malattia.

A causa della disponibilità di programmi di screening citologici cervicali, in Giappone l'incidenza di neoplasie maligne del collo uterino sta diminuendo. Questo declino è spiegato soprattutto dalla diminuzione dei carcinomi a cellule squamose, poiché l'incidenza degli adenocarcinomi è rimasta a un livello stabile o leggermente aumentato. Resta un po' dubbio, tuttavia, se le pazienti con adenocarcinoma abbiano una prognosi peggiore (1). Inoltre, si ritiene che il tipo istologico adenosquamoso sia una variante aggressiva e un predittore di cattivo esito (5). Nella nostra istituzione, tipi istologici non a cellule squamose si riscontrano nel 30% dei casi di cancro del collo uterino.

Nel presente studio, speravamo di identificare nuovi fattori prognostici in un gruppo di pazienti con cancro cervicale allo stadio IB-IIB e linfonodi pelvici positivi, trattate chirurgicamente. Esso ha infatti dimo-

TABELLA 2 - ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI DI SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA PER MEZZO DEL LOG-RANK TEST.

Variabili	n	DFS stimata a 5 anni (%)	P ^a	Variabili	n	DFS stimata a 5 anni (%)	P ^a
Età (anni)				Invasione dello SLV			
=<50	27	56,3	0,852	Negativa	10	90,0	0,115
>50	41	47,5		Positiva	58	44,8	
Stadio				No. di linfonodi positivi			
IB + IIA	23	57,7	0,436	1	20	69,5	0,109
IIB	45	47,2		>= 2	48	43,3	
Istologia				Natura laterale dei linfonodi positivi			
CCS	48	57,8	0,014	Unilaterale	32	63,7	0,056
Non-CCS	20	33,8		Bilaterale	36	39,0	
Dimensioni del tumore (mm)				Dimensioni massime dei linfonodi positivi (cm)			
=< 4	42	47,9	0,899	=< 2	44	57,2	0,204
>4	26	56,0		> 2	24	37,6	
Invasione stromale				Metastasi ovariche			
=< 2/3	7	71,4	0,506	Negative	64	49,6	0,572
> 2/3	61	48,7		Positive	4	75,0	
Invasione parametricale				Terapia adiuvante			
Negativa	29	54,3	0,855	RT o CT	47	51,9	0,826
Positiva	39	47,8		Chemioradioterapia	21	44,4	

DFS: sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival); CCS: carcinoma a cellule squamose; LVS: spazio linfo-vascolare; RT: radioterapia; CT: chemioterapia.

^aLog-rank test.

TABELLA 3 - ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI DI SOPRAVVIVENZA GLOBALE PER MEZZO DEL LOG-RANK TEST.

Variabili	n	DFS stimata a 5 anni (%)	P ^a	Variabili	n	DFS stimata a 5 anni (%)	P ^a
Età (anni)				Invasione dello SLV			
=< 50	27	72,6	0,492	Negativa	10	90,0	0,362
> 50	41	65,1		Positiva	58	64,8	
Stadio				No. di linfonodi positivi			
IB + IIA	23	77,0	0,465	1	20	76,0	0,554
IIB	45	61,7		>=2	48	65,0	
Istologia				Natura laterale dei linfonodi positivi			
CCS	48	76,6	0,031	Unilaterale	32	71,2	0,738
Non-CCS	20	44,0		Bilaterale	36	65,1	
Dimensioni del tumore (mm)				Dimensioni massime dei linfonodi positivi (cm)			
=<4	42	65,9	0,597	=<2	44	72,0	0,286
> 4	26	73,0		>2	24	60,6	
Invasione stromale				Metastasi ovariche			
=< 2/3	7	71,4	0,608	Negative	64	67,8	0,924
> 2/3	61	75,5		Positive	4	75,0	
Invasione parametricale				Terapia adiuvante			
Negativa	29	74,6	0,891	RT o CT	47	69,7	0,658
Positiva	39	63,3		Chemioradioterapia	21	59,6	

ST.

DFS: sopravvivenza globale (Overall Survival); CCS: carcinoma a cellule squamose; LVS: spazio linfo-vascolare; RT: radioterapia; CT: chemioterapia.

^aLog-rank test.

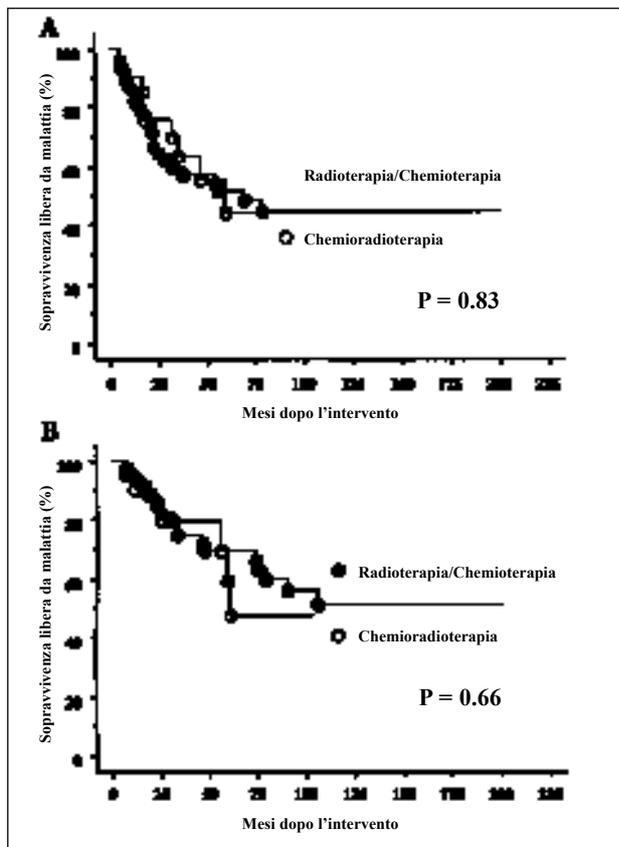


Figura 1 - Curve di sopravvivenza libera da malattia (A) e globale (B) di 68 pazienti con cancro cervicale invasivo, in relazione alla terapia adiuvante eseguita.

strato che nelle pazienti con metastasi linfonodali il tipo istologico a cellule non-squamose è un fattore prognostico indipendente della sopravvivenza libera da malattia e globale. Numerosi studi avevano dimostrato in passato che nelle pazienti con adenocarcinomi gli esiti erano significativamente peggiori che in quelle con carcinomi cervicali a cellule squamose allo stadio IB-IIB e metastasi linfonodali (6-9). Monk et al. e Samlal et al. hanno osservato che all'analisi multivariata l'adenocarcinoma era un fattore prognostico indipendente (8, 9). D'altro canto, numerosi studi hanno anche descritto, in una serie di neoplasie cervicali allo stadio iniziale, l'assenza di differenze statistiche nella sopravvivenza di pazienti con carcinomi a cellule squamose e non-squamose (10-13). Ulteriori studi saranno perciò necessari per stabilire se un tipo istologico a cellule non-squamose è un fattore prognostico indipendente nelle donne con cancro del collo dell'utero e linfonodi positivi, tenuto conto del piccolo numero e della bassa incidenza, nei lavori precedenti, di pazienti con questo particolare tipo istologico.

Nel presente studio abbiamo ricercato fattori prognostici anche nei sottogruppi istologici di pazienti.

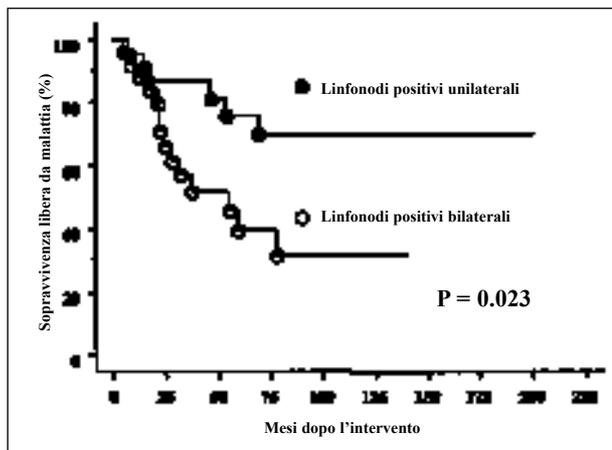


Figura 2 - Curve di sopravvivenza libera da malattia di 47 pazienti con carcinoma a cellule squamose, in relazione alla natura laterale dei loro linfonodi positivi.

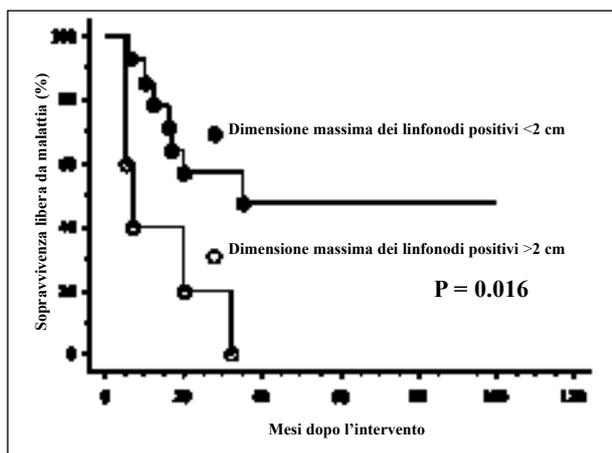


Figura 3 - Curve di sopravvivenza libera da malattia di 21 pazienti con carcinoma non a cellule squamose, in relazione alle dimensioni dei loro linfonodi positivi.

Nei carcinomi a cellule squamose, la natura bilaterale dei linfonodi positivi è risultata essere un fattore significativo per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia. Per ciò che concerne la sopravvivenza libera da malattia, nelle neoplasie a cellule non-squamose si è osservato che un indicatore prognostico significativo era rappresentato da dimensioni dei linfonodi positivi superiori a 2 cm. Pertanto, molto probabilmente questi fattori possono essere utili determinanti prognostici nelle pazienti con carcinomi a cellule squamose e non-squamose, rispettivamente. Tuttavia, per confermare questa possibilità sarà necessario uno studio che coinvolga una larga coorte di pazienti.

Numerosi studi hanno riportato che nelle pazienti con neoplasie del collo uterino allo stato iniziale e linfonodi positivi, il numero delle metastasi linfonodali non è associato a un peggior esito clinico (8, 13-

16). Tuttavia, altri studi hanno descritto risultati in contrasto con questi, nel senso che il numero di linfonodi positivi sarebbe in effetti correlato significativamente con la sopravvivenza delle pazienti (6, 7, 10-12). Nel presente studio, la sopravvivenza delle pazienti con metastasi in un unico linfonodo sembrava essere molto migliore, seppure a livello statisticamente non significativo, che in caso di interessamento di più linfonodi. Alcuni lavori precedenti hanno descritto anche, quale fattore correlato significativamente con la sopravvivenza delle pazienti, l'infiltrazione del parametrio (8-10). Lin et al. hanno però osservato, in 96 pazienti con metastasi nei linfonodi pelvici, che l'infiltrazione del parametrio non era significativamente associata con la sopravvivenza (13), e ciò è in accordo con quanto da noi riscontrato. Differenze nelle popolazioni studiate e nelle terapie adiuvanti praticate possono spiegare in parte questi risultati contrastanti. I risultati del recente studio SWOG8797 hanno dimostrato il ruolo del trattamento contemporaneo radio- e chemioterapico in pazienti con elevati fattori di rischio, tra cui metastasi a carico dei linfonodi pelvici, sottoposte a isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica (3). Nel presente studio non abbiamo trovato che la chemioradioterapia fosse più efficace dei soli trattamenti radio- o chemioterapico, ma il numero delle pazienti sottoposte a questo tipo di te-

rapia combinata potrebbe essere troppo piccolo per una opportuna valutazione statistica. Monk et al. hanno analizzato retrospettivamente i dati del trial SWOG8797 (17), per valutare i possibili benefici della terapia chemioradioterapica in sottogruppi di pazienti. Essi hanno riportato che questo approccio terapeutico combinato sembra fornire un piccolo vantaggio assoluto solo nel caso di un unico linfonodo positivo. Ulteriori studi saranno quindi necessari per stabilire correttamente i meriti di queste terapie di associazione.

In conclusione, i presenti risultati forniscono la prova che nelle pazienti con metastasi a carico dei linfonodi pelvici sottoposte a isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica, il tipo istologico cellulare non-squamoso è un fattore prognostico indipendente per quanto riguarda la sopravvivenza sia libera da malattia che globale. In presenza di linfonodi pelvici, inoltre, gli indicatori prognostici di esito possono essere differenti nei casi di carcinomi a cellule squamose e non-squamose. Nella popolazione da noi studiata, non abbiamo osservato che la chemioradioterapia sia più efficace delle sole radio- o chemioterapia, e resta quindi da determinare come queste pazienti con cancro del collo dell'utero possano essere trattate in maniera ottimale dopo l'intervento chirurgico radicale.

Bibliografia

- HACKER NF: Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical gynecologic oncology*, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2005, p. 337-95.
- LAHOUSEN M, HAAS J, PICKEL H, HACKL A, KURZ C, OGRIS H, et al.: *Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial*. Gynecol Oncol 1999; 73: 196-201.
- PETERS III WA, LIU PY, BARRETT II RJ, STOCK RJ, MONK BJ, BERCK JS, et al.: *Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high risk early-stage cancer of the cervix*. J Clin Oncol 2000; 73: 1606-13.
- LANDONI F, MANEO A, COLOMBO A, PLACA F, MILANI R, PEREGO P, et al.: *Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIa cervical cancer*. Lancet 1997; 350: 535-40.
- FARLEY JH, HICKEY KW, CARISON JW, ROSE ER, KOST ER, HARRISON TA: *Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma*. Cancer 2003; 97: 2196-202.
- TRATTERSALL MH, RAMIREZ C, COPPLESON M: *A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-Iia cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases*. Gynecol Oncol 1992; 46: 176-81.
- NAKANISHI T, ISHIKAWA H, SUZUKI Y, INOUE T, NAKAMURA S, KUZUYA K: *A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol 2000; 79: 289-93.
- SAMLAL RAK, VAN DER VELDEN J, SCHILTHUIS MS, GONZALEZ D, TEN KATE FJW, HART AAM, et al.: *Identification of high-risk groups among node positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma*. Gynecol Oncol 1997; 64: 463-7.
- MONK BJ, CHA DS, WAIKER JL, BURGER RA, RAMSINGHANI NS, MANETTA A, et al.: *Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage Ib and Iia cervical carcinoma*. Gynecol Oncol 1994; 54: 4-9.
- AOKI Y, SASAKI M, WATANABE M, SATO T, TSUNEKI I, AIDA H, et al.: *High risk in node positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation*. Gynecol Oncol 2000; 77: 305-9.
- AYHAN A, AL RA, BAYKAL C, DEMIRTAS E, YÜCE K, AYHAN A: *A comparison of prognoses of FIGO stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma*. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 279-85.
- RNGA DJ, TIMMER PR, BOUMA J, AALDERS JG: *Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB*. Gynecol Oncol 1990; 39: 175-80.
- LIN H, CHANGCHIEN C, HUANG E-Y, ENG H-L, HUANG CC: *The role of radical surgery followed by adjuvant therapy for high risk early stage cervical carcinoma patients with pelvic lymph node metastasis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 93: 85-90.

Fattori prognostici nel cancro cervicale allo stadio IB-IIB e linfonodi positivi, nelle pazienti trattate con isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica

14. MARTIMBEAU PW, KJORSTAD KE, IVERSEN T. *Stage IB carcinoma of the cervix, the Norwegian Radium Hospital: II. Results when pelvic nodes are involved.* Obstet Gynecol 1982; 60: 215-8.
 15. TERADA KY, MORLEY GW, ROBERTS JA: *Stage IB carcinoma of the cervix with lymph node metastases.* Gynecol Oncol 1988; 31: 89-395.
 16. JOBSON VW, GIRTANNER RE, AVERETTE HE: *Therapy and survival of early invasive carcinoma of the cervix uteri with metastase to the pelvic nodes.* Surg Gynecol Obstet 1980; 151: 27-9.
 17. MONK J, WANG J, IM S, STOCK RJ, PETERS III WA, LIU PY, et al.: *Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical pathologic analysis of a gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/ Radiation therapy Oncology Group trial.* Gynecol Oncol 2005; 96: 721-8.
-