

Modalități Diverse de Tratament în Cancerul de Col Uterin Clinic Evident (Stadiile I B și II A)

I Păun¹, D Mogoș¹, Mariana Păun², D Ilie¹, M Florescu¹, M Ionescu³, M Teodorescu¹, CDVidrihin¹, M Racareanu¹, G Mogoș¹ and T Tenea¹

¹Clinica de Chirurgie IV, Spitalul Clinic Căi Ferate, Craiova, Romania

²Clinica Obstetrică Ginecologie, Spitalul Clinic Județean Craiova, Romania

³Clinica Oncologie, Spitalul Filantropia Craiova, Romania

Received date: 18 December 2013, Accepted date: 30 December 2013, Published date: 8 May 2014

Corresponding author: Ion Păun MD, PhD, Assoc. Professor of Surgery, 4th Surgical Unit, Railway University Hospital, Craiova, Str. Știrbei Vodă, No. 6, Romania, Tel: +40 (0) 0723 34 75 72; Fax: +40 (0) 0251 53 24 04; E-mail: dripau@gmail.com

Copyright: © 2014 Păun I, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Abstract

This paper aims to update certain aspects of the therapeutic attitude on cervical cancer, a disease that currently is, worldwide, the second leading cause of cancer death in women and thus has increasingly come to the attention of general surgeons. The obvious clinical forms of cervical cancer are brought into discussion, meaning those in the FIGO IB1, IB2 and IIA stages, these being, by far, the most numerous cases we meet in the clinic. Unlike early cervical neoplastic lesions (stages 0 and IA) where the therapeutic attitude is relatively well codified and uniform, in obvious clinical forms there is a great variability of therapeutic approaches, with results that are close to those from the studied literature, indicating according to various statistics a survival rate at 5 years of 80% and 90% for stage I disease and between 60% and 80% for stage II patients.

Keywords: Cervical Uterin Cancer; Radical Hysterectomy; Radiotherapy; Chemotherapy

Introducere

Cancerul de col uterin continuă să reprezinte o problemă de sănătate, peste tot în lume fiind a doua mare cauza de deces prin cancer în rândul femeilor cu peste 500.000 de cazuri noi diagnosticate anual și cu o rată a mortalității de aproximativ 50% [1]. Dintre cazurile noi diagnosticate, aproximativ 79% apar în țările în curs de dezvoltare în timp ce în Statele Unite, cancerul de col uterin este a șasea leziune malignă, ca frecvență, în rândul femeilor cu 12.900 noi cazuri diagnosticate pe an și cu aproximativ 4.400 decese anual [1].

Aceste discrepanțe se explică prin diferențele privind implementarea programelor de prevenție a cancerului de col uterin, mult mai ferme în țările dezvoltate.

În aceste țări, citologia cervicală reprezintă un foarte bun instrument de screening pentru leziunile pre-invasive, pe când în țările în curs de dezvoltare cele mai multe femei sunt diagnosticate cu forme invazive cu simptomatologie asociată și, în consecință, cu un prognostic mai rezervat [2].

Tratamentul cancerului de col uterin clinic evident

Spre deosebire de leziunile cervicale incipiente (stadiile 0 și IA) unde atitudinea terapeutică este relativ bine codificată și unitară, în formele clinic evidente (stadiile IB și IIA) există o mare variabilitate de abordare terapeutică, cu rezultate foarte apropiate așa cum reiese și din studiile analizate.

Atât chirurgia cât și radioterapia pot fi utilizate ca primă modalitate terapeutică a cancerului de col uterin în stadiile IA și IIA, cu rezultate aparent asemănătoare.

Astfel, Landoni și colab. au analizat, într-un studiu randomizat, rezultatele chirurgiei radicale versus radioterapie în stadiile IB și IIA ale cancerului cervical, negăsind diferențe semnificative nici în ceea ce privește intervalul liber de boală și nici în ceea ce privește supraviețuirea la distanță. Totuși, la 84% dintre pacientele cu tumori cervicale mari (> 4 cm), supuse intervenției chirurgicale radicale ca prim timp, li s-a efectuat radioterapie adjuvantă în condițiile existenței unor factori de risc adiționali [3]. Este recunoscut faptul că, în cazul tumorilor limitate la nivelul colului uterin (stadiul IB), mărimea tumorii constituie un factor predictiv în ceea ce privește supraviețuirea [4].

În acest context apare drept firească subdivizarea în 1994 de către International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) a stadiului IB în două sub-stadii: IB1 și IB2 stabilindu-se astfel criteriile care diferențiază tratamentul tumorilor mici de cel al tumorilor mari (>4 cm) localizate la nivelul cervixului.

Într-un studiu retrospectiv, publicat în 1996, Finan și colab. raportează faptul că, în urma histerectomiei radicale la pacientele aflate în stadiul IB2 de boală s-a constatat o incidență semnificativ mai mare a metastazelor ganglionare față de cele aflate în stadiul IB1 (44% vs 21%) precum și o rată mai scăzută de supraviețuire la 5 ani (73% vs 90%), în ciuda utilizării mult mai frecvente a radioterapiei postoperatorii la pacientele cu tumori mai mari (72% vs 38%) [5]. Trattner și colab. într-un studiu asemănător, din 2001, constată o supraviețuire postoperatorie la 5 ani de 90% pentru pacientele aflate în stadiul IB1 comparativ cu stadiul IB2 unde supraviețuirea este de numai 40% [6].

În acest context, stabilirea unei terapii ideale pentru cancerul de col uterin aflat în stadiul IB1 ca și în cel aflat în stadiul IIA rămâne controversată datorită în special, numărului limitat de studii randomizate efectuate în acest sens.

Astfel, datele din literatură converg către trei direcții principale de tratament al cancerului cervical aflat în stadiile IB și IIA și anume:

- Histerectomie radicală urmată de radio și eventual chimioterapie;
- Radioterapie și eventual chimioterapie urmată de histerectomie radicală efectuată selectiv sau de rutină;
- Chimioterapie neoadjuvantă urmată de chirurgie, cu sau fără radioterapie postoperatorie.

Histerectomia radicală urmată de radio- și eventual chimioterapie

Efectuarea histerectomiei radicale este cel mai adesea posibilă la pacientele cu cancer cervical aflate în stadiile IB1, IB2 și IIA. În urma intervenției, descoperirea unor factori de risc înalt precum metastazele limfoganglionare, variind între 20% și 50% după diverși autori sau invazia microscopică a parametrelor, care variază între 15% și 29%, determină recomandarea radioterapiei. Din păcate, în aceste situații, la riscurile intervenției chirurgicale radicale se adaugă riscurile posibil generate de terapia radiantă, în special complicații intestinale precum obstrucția sau fistulizarea [7,8].

Incidența recurgerii la radioterapie postoperatorie variază după diverși autori. Astfel, Rettenmaier și colab. recurg la radioterapie în urma intervenției chirurgicale radicale în 35% din cazuri, Bloss și colab. în 50% din cazuri, iar Landoni și colab. folosesc terapia radiantă postoperatorie la 84% dintre pacientele aflate în stadiul IB2 de boală [3,9,10].

Pe de altă parte, toate aceste studii subliniază faptul că prezența factorilor de risc crescut, în urma histerectomiei radicale, este asociată cu scăderea ratei de supraviețuire la distanță.

Ținând cont de toate acestea, o serie de autori au propus asocierea la radioterapia efectuată în postoperator și a chimioterapiei concomitente [11,12].

Astfel, Peters și colab. prezintă datele unui studiu prospectiv randomizat efectuat de două grupuri, Southwestern Oncology Group (SWOG) și Gynecologic Oncology Group (GOG), care au analizat două loturi de paciente prezentând factori de risc crescut după histerectomie radicală și anume: ganglioni limfatici invadați, invazia parametrelor sau margini de exereză pozitive. Un prim lot a fost suspus numai radioterapiei postoperatorii, iar celui de-al doilea lot i s-au efectuat radioterapie și chimioterapie concomitentă presupunând administrarea în bolus de cisplatin și 5-fluorouracil. La lotul suspus chimioterapiei s-a constatat o creștere a procentului de supraviețuire la 4 ani față de lotul suspus numai radioterapiei (80% vs 63%) [12].

În cursul ultimilor 15 ani, Gynecologic Oncology Group (GOG) a identificat, după histerectomia radicală, pe lângă factorii de risc crescut, care agravează prognosticul și o serie de factori de risc intermediari pentru producerea de recurențe precum: volumul crescut al tumorii, profunzimea invaziei miometriale și invazia spațiului limfovacular.

După identificarea acestor factori de risc intermediari pentru producerea recurențelor, GOG a efectuat un studiu randomizat privind intervalul liber de recidive la pacientele la care s-a efectuat radioterapie postoperatorie și la pacientele la care nu s-a mai efectuat niciun fel de terapie după actul chirurgical.

S-a constatat că la 2 ani, absența recidivelor a fost semnificativ mai mare la lotul suspus radioterapiei postoperatorii (88% vs 79%) [13].

Se poate deci afirma că în cazurile în care se constată existența factorilor de risc crescut sau a factorilor de risc intermediari după intervenția chirurgicală radicală pentru neoplasmul cervical se impune efectuarea radioterapiei și eventual a chimioterapiei ca tratament adjuvant.

Avantajele chirurgiei radicale ca prim tratament

Există o serie de avantaje ale terapiei chirurgicale primare față de radioterapia primară în cancerurile cervicale în stadiile IB și II A.

Un prim avantaj se referă la evaluarea cu o mai mare acuratețe a extensiei bolii cu identificarea factorilor de risc crescut sau a celor intermediari care reclamă radio- sau chimioterapia postoperatorie.

În plus, examenul histopatologic al piesei de exereză permite aprecierea prognosticului precum și identificarea pacienților prezentând risc crescut de persistență sau de recidivă a bolii [14].

La pacientele aflate în premenopauză și care sunt supuse radio- sau chimioterapiei ca prim tratament al cancerului cervical invaziv, se produce, inevitabil, pierderea funcției ovariene cu consecințele corespunzătoare. În schimb, recurgerea la intervenția chirurgicală ca terapie primară, la această categorie de paciente permite conservarea funcției ovarelor normale.

Sutton și colab. analizând incidența metastazelor ovariene la 991 paciente cu carcinom de col uterin aflat în stadiul IB tratate prin histerectomie radicală și limfadenectomie pelvină într-un studiu prospectiv (1992), au constatat prezența acestor metastaze la 0,5% dintre pacientele cu carcinom squamos și la 1,7% dintre pacientele cu adenocarcinom. La toate aceste paciente au existat pe lângă metastazele ovariene și alte diseminări extracervicale [15]. Studiile efectuate de diverși autori printre care Seibel și colab. de la Universitatea Emory privind efectele tratamentului chirurgical și ale radioterapiei asupra funcției sexuale au relevat faptul că la pacientele supuse radioterapiei se constată o scădere a frecvenței actului sexual, scăderea libidoului și a abilității de a realiza orgasmul [16]. Acest lucru s-ar explica prin modificări marcate ale vaginului sau a țesuturilor paravaginale în urma terapiei radiante. Vaginul se scurtează și are tendința la stenozare, țesuturile din jur devin ferme și fixe, iar mucoasa vaginală este subțire, uscată și are tendința de a sângera. Unele dintre aceste modificări sunt mai pronunțate la femeile tinere în urma hipoestrogenismului indus de menopauza precoce post-radiere. Deși vaginul se scurtează și în urma tratamentului chirurgical, modificările funcționale sunt mult mai puțin evidente.

Din păcate însă, la pacientele supuse radioterapiei postoperatorii se ajunge la aceleași neajunsuri. Pe de altă parte s-a constatat că recurențele și complicațiile în urma tratamentului chirurgical de primă intenție sunt mult mai rare decât cele găsite după radioterapie. Deoarece radioterapia favorizează producerea unei endarterite obliterante progresive, ischemia consecutivă poate favoriza apariția unei complicații tardive precum: cistite, rectite, enterite, pielonefrite, colpocleizis etc.

De aceste elemente trebuie ținut cont atunci când se stabilește indicația tratamentului de primă intenție, în special la pacientele tinere.

Comparativ cu radioterapia primară, tratamentul chirurgical aduce un important beneficiu psihologic la multe dintre paciente, ele simțindu-se încurajate atunci când chirurgul le spune că „tumora a fost îndepărtată și că nu există nicio dovadă macroscopică a existenței metastazelor”. În ultimul timp, terapia chirurgicală exclusivă are tot

mai mulți adepți, aceasta atitudine fiind recomandată cazurilor fără invazie ganglionară [17]. În aceste situații se recurge fie la intervenția clasică – colpohisterectomie lărgită – Wertheim - Meigs fie, din ce în ce mai des, în prezent, ca urmare a progreselor chirurgiei celioscopice, la histerectomia radicală pe cale vaginală (procedeu Schauta) precedată de limfadenectomie pelvină laparoscopică [18].

Justificarea limfadenectomiei pelvine

Considerăm că limfadenectomia pelvină ne ajută la realizarea unei disecții adecvate, în jurul tumorii cervicale, ceea ce reprezintă un timp extrem de important în cursul intervenției chirurgicale. Acest lucru se referă în special la acea parte a limfadenectomiei, care implică îndepărtarea țesutului din jurul vaselor hipogastrice, din fosa obturatorie și din porțiunea inferioară a regiunii presacrate.

În ceea ce privește disecția și extirparea ganglionilor para-aortici considerăm că aceasta nu trebuie să fie o operație de rutină, ea putând crește procentul de morbiditate postoperatorie, beneficiul terapeutic fiind redus. Opiniile pentru limfadenectomia aortică distală, în jurul și imediat deasupra bifurcației, în condițiile în care explorarea intraoperatorie suspicionează invazie ganglionară pelvină ori para-aortică (ganglioni mari și de consistență crescută).

Deși există posibilitatea invaziei directe în ganglionii para-aortici fără ca cei pelvieni să fie implicați, această posibilitate este totuși extrem de rară.

Există o serie de studii care atestă o interesare redusă a ganglionilor para-aortici la pacientele cu cancer cervical aflate în stadiile IB și IIA. Astfel, Podczaski și colab. la un lot de 52 paciente, găsesc o interesare a ganglionilor para-aortici într-un procent de 13,4%, cu mențiunea că la 53,8% dintre paciente, tumora cervicală avea un diametru mai mare de 5 cm [19].

Patsner și colab. recoltează mostre de ganglioni para-aortici la 125 de paciente cu cancer de col uterin aflate în stadiul IB (cu tumori ≤ 3 cm), gasind o invazie a acestor ganglioni la numai 1,6% dintre acestea [20]. Aceste paciente prezentau micrometastaze în ganglionii para-aortici recoltați, dar și ganglionii pelvieni erau masiv invadați.

Extirparea ganglionilor para-aortici sau a unor mostre din aceștia, are în special valoare prognostică, permițând identificarea pacientelor cu risc crescut de persistență a bolii și care pot beneficia de radioterapie adjuvantă postoperatorie la nivelul pelvisului cu extensia câmpului de iradiere și la nivel para-aortic. Un studiu efectuat de Downey și colab. în 1989 aduce dovezi indirecte asupra faptului că iradierea pelvină postoperatorie este mult mai eficientă în scăderea riscului de recidivă și în controlul asupra bolii după ce limfadenectomia pelvină a îndepărtat ganglionii clinic invadați [21].

Astfel, pacientele cuprinse în acest studiu, la care au fost îndepărtați ganglionii pelvieni metastatici și care au fost supuse unei radioterapii postoperatorii pe un câmp extins, au prezentat o rată a absenței recurențelor la 5 ani de 51%.

Studiul efectuat de Polish și colab. în același centru a arătat că la 84% dintre pacientele cu cancer cervical aflate în stadiile IB și IIA, ganglionii pelvieni invadați au putut fi extirpați și nici una dintre pacientele la care acest lucru nu a fost posibil nu a supraviețuit la 5 ani [22].

Rata de supraviețuire cu absența recidivelor la 5 ani a fost asemănătoare pentru pacientele prezentând numai micrometastaze ganglionare pelvine (56%) respectiv pentru cele cu ganglioni pelvieni

masiv invadați (57%), ambele grupe de paciente fiind supuse radioterapiei în aria pelvină și para-aortică [19].

Radioterapia și eventual chimio-terapia urmate de rutină sau în cazuri selectate, de histerectomie radicală

La pacientele prezentând tumori cervicale mari (> 4 cm) sau la cele cu risc anestezic și chirurgical crescut, se recomandă terapia radiantă de prima intenție sau ca tratament exclusiv.

Din păcate sunt puține studiile care analizează indicația și beneficiul tratamentului chirurgical aplicat în urma radioterapiei.

Un studiu randomizat a fost realizat de Perez și colab. în 1987 pe două loturi de paciente cu cancer cervical aflate în stadiile IB și IIA, un lot fiind supus numai radioterapiei, în timp ce la al doilea lot radioterapia a fost urmată de intervenția chirurgicală radicală (histerectomie radicală și limfadenectomie pelvină) la 4-6 săptămâni după încheierea terapiei radiante [23].

Studiul nu a evidențiat diferențe semnificative privind supraviețuirea, cu absența semnelor de boală, la 5 ani între cele două loturi (89% la pacientele supuse terapiei radiante exclusive și 80% la cele la care radioterapia a fost urmată de intervenția chirurgicală). Acest studiu a exclus, însă, pacientele cu tumori cervicale mai mari de 5 cm.

Un alt studiu de amploare efectuat de GOG (protocolul 71) a comparat rezultatele radioterapiei pelvine și intracavitare urmate sau nu de histerectomie radicală [22]. Datele parțiale ale acestui studiu atestă faptul că intervenția chirurgicală îmbunătățește controlul local al bolii, dar nu influențează supraviețuirea la distanță. Trialul a fost apoi extins prin asocierea la radioterapie a chimioterapiei concomitente (cisplatin 40 mg/m² săptămânal) versus radioterapie singură, ambele forme de tratament fiind urmate la 3-6 săptămâni de histerectomie radicală [24]. Rata de supraviețuire la 3 ani a fost mai mare în cazul primului lot de pacienți (asociere radio- și chimioterapie) 83% față de numai 74% la pacientele care au primit radioterapie singură.

Radioterapia exclusivă este rar recomandată și se justifică atunci când există contraindicație pentru intervenția chirurgicală. Constă în iradiere externă primară la nivelul pelvisului urmată de brachyterapie, dozele folosite depinzând de volumul leziunii, de răspunsul leziunii la tratamentul radiant, de anatomia și geometria pacientei, precum și de preferința oncologului radioterapeut.

Echilibrul dintre dozele de radiații necesare distrugerii leziunii și excesul de radiații care poate afecta țesuturile și structurile de vecinătate (vezica urinară, vaginul, rectul) este uneori dificil de realizat. În ultimii ani, s-au realizat programe computerizate în care sunt introduse rezultatele explorărilor imagistice (CT scan, RMN etc.) și care permit calcularea unor doze optime de iradiere în funcție de volumul tumorii și de țesuturile adiacente normale [25].

Chimioterapia neoadjuvantă urmată de histerectomie cu sau fără radioterapie postoperatorie

Chimioterapia neoadjuvantă are rolul de a reduce volumul tumorilor cervicale semnificative, crescând astfel rata rezecabilității tumorale. Există mai multe studii care încearcă să analizeze rolul și beneficiul chimioterapiei neoadjuvante în tratamentul cancerului de col uterin.

Astfel Sardi și colab. au administrat unui lot de paciente chimioterapie neoadjuvantă (cu cisplatin, vincristina și bleomycina) în

trei cure urmate de histerectomie radicală, tehnic posibilă la toate pacientele, apoi radioterapie postoperatorie [26].

Acest lot a fost comparat cu un lot de control supus radioterapiei urmate în 85% din cazuri de histerectomie radicală. Supraviețuirea la 9 ani a fost de 80% la lotul supus chimioterapiei neoadjuvante comparativ cu 61% la lotul de control.

Chang și colab [27]. au publicat în anul 2000 rezultatele unui studiu randomizat cu 124 paciente având cancer cervical aflat în stadiile IB și IIA recurgând la chimioterapie neoadjuvantă prin utilizarea cisplatinului, vincristinei și bleomicinei în trei cure la 10 zile interval, urmată de histerectomie radicală la 2-4 săptămâni. La 31% dintre paciente s-a recurs la radioterapie postoperatorie în condițiile unei extensii lezionale profunde în stromă sau și a invaziei parametriale. Lotul de control a fost supus numai terapiei radiante. În ceea ce privește rezultatele, nu s-au constatat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește supraviețuirea la 5 ani, aceasta fiind de 70% la lotul supus chimioterapiei neoadjuvante și respectiv 62% la lotul de control.

În fine, un alt studiu randomizat multicentric, publicat de Benedetti Panici și colab. în anul 2002 compară eficacitatea chimioterapiei neoadjuvante cu cisplatin urmată de histerectomie radicală și eventual radioterapie postoperatorie la pacientele cu factori de risc, cu radioterapie ca unică modalitate de tratament [28]. Studiul constată o semnificativă îmbunătățire a supraviețuirii la 5 ani în cazul lotului supus chimioterapiei neoadjuvante 69% față de 51% la lotul de control.

Concluzii

Tratamentul cancerului de col uterin în stadiile IB și IIA rămâne un subiect controversat. Scopul principal al tratamentului, în aceste stadii, este de a maximiza probabilitatea de vindecare a leziunii în timp ce toxicitatea și riscul complicațiilor să fie redus la minimum. Marea variabilitate a schemelor terapeutice practicate în diferite centre, a căror eficacitate diferă de la un studiu la altul, nu permite identificarea unui „gold standard” în ceea ce privește cancerul cervical aflat în stadiile IB - IIA).

Conflict De Interese

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

Bibliografie

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, et al. (2003) Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 53: 5-26.
2. Sasieni PD, Cuzick J, Linch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer*. 1996; 73(8): 1001-1005.
3. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, et al. (1997) Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350: 535-540.
4. Piver MS, Chung WS (1975) Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 46: 507-510.
5. Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, Chambers R, Hoffman MS, et al. (1996) Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 62: 139-147.
6. Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, et al. (2001) Prognostic factors in surgically treated stage ib-iiB cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 82: 11-16.
7. Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM, Hatch KD, Orr JW Jr. Complications of combined radical hysterectomy - postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1989; 32(3): 292-296.
8. Fiorica JV, Roberts WS, Greenberg H, Hoffman MS, LaPolla JP, et al. (1990) Morbidity and survival patterns in patients after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol* 36: 343-347.
9. Rettenmaier MA, Casanova DM, Micha JP, Moran MF, Ramsanghani NS, et al. (1989) Radical hysterectomy and tailored postoperative radiation therapy in the management of bulky stage IB cervical cancer. *Cancer* 63: 2220-2223.
10. Bloss JD, Berman ML, Mukherjee J, et al. Bulky stage IB cervical carcinoma managed by primary radical hysterectomy followed by tailored radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 1992; 47(1): 21-27.
11. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M (1992) A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 46: 176-181.
12. Peters W, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy composed with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early - stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000; 18(8): 1606-1613.
13. R Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, 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(3): 352-357.
14. Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Ballon SC (2002) Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 187: 340-348.
15. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, Sevin BU, Creasman WT, et al. (1992) Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 166: 50-53.
16. Seibel M, Freeman MG, Graves WL (1982) Sexual function after surgical and radiation therapy for cervical carcinoma. *South Med J* 75: 1195-1197.
17. Onofriescu M. Neoplasmul de col uterin - tratament. *Viaa medicala*. 2007; 9: 6.
18. Nam JH, Kim JH, Kim DY, Kim MK, Yoo HJ, et al. (2004) Comparative study of laparoscopico-vaginal radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 92: 277-283.
19. Dennis S, Nadeem R, Plante M, Roy M. Cancer of the cervix. In: Rock J, Jones H, editors, *Te Linde's Operative Gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2008. p. 1242-1243.
20. Patsner B, Sedlacek TV, Lovecchio JL (1992) Para-aortic node sampling in small (3-cm or less) stage IB invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 44: 53-54.
21. Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB (1989) Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 160: 1055-1061.
22. Potish RA, Downey GO, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB (1989) The role of surgical debulking in cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 979-984.
23. Perez CA, Camel HM, Kao MS, Hederman MA (1987) Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. *Gynecol Oncol* 27: 129-140.
24. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, et al. (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340: 1154-1161.

-
25. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, et al. (1999) A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 73: 177-183.
 26. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Bayo J, Rueda NG, et al. (1993) Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 49: 156-165.
 27. Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, et al. (2000) Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 18: 1740-1747.
 28. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, et al. (2002) Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 20: 179-188.