

Tip III radikal histerektomiyle tedavi edilmiş serviks Ib karsinomunda parametrijal invazyon, lenf nodu metastazı ve cerrahi sınır pozitifliği gibi yüksek risk faktörlerinin prognostik önemi

Effect of high risk factors including lymph node metastasis, parametrial invasion, positive surgical margin on prognosis of patients treated with type III radical hysterectomy for cervical cancer stage Ib

Taner Turan, Abdullah Boztosun, Nurettin Boran, Nuray Yüksel, Gökhan Tulunay, Yetkin Karasu, Fatma Önalın, Faruk Köse, Ali Haberal

Jinekolojik Onkoloji Kliniği (Dr. T. Turan, Dr. N. Boran, Dr. N. Yüksel, Dr. G. Tulunay, Dr. Y. Karasu, Dr. F. Önalın, Dr. F. Köse, Dr. A. Haberal), Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TR-06010 Ankara; Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, (Dr. A. Boztosun) Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-66200 Yozgat

Özet

Amaç. Bu çalışmada radikal histerektomi sonrası yüksek-risk grubunu belirleyen faktörlerin (lenf nodu metastazı, parametrijal invazyon, cerrahi sınır pozitifliği) prognoz üzerindeki etkisi değerlendirildi. **Yöntem.** Kliniğimizde 1993-2007 yılları arasında evre IB serviks kanseri tanısı alıp tip III radikal histerektomi +/- bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılan hastaların dosyaları tarandı. Neoadjuvant kemoterapi almayan, patoloji kaydı yeterli olan ve en az 5 yıllık takibi olan veya 5 yıl içinde nüks gelişen veya ölen 119 hastanın verileri gözden geçirildi. **Bulgular.** Hastaların ortalama yaşı 53,8 (34-80) ve ortanca tümör boyutu 30 mm idi (5-65). Operasyon sonrası patoloji sonucuna göre yüksek risk grubundan herhangi bir parametreyi taşıyan hastaların sayısı 54'tü (%45,4). Bunlardan 40 olgunun sadece bir, 10 olgunun iki ve dört olgunun üç yüksek risk faktörü taşıdığı belirlendi. Tüm grupta 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %78,2, sağ kalım oranı %80,7 idi. Risk faktörlerinin varlığı yaşam oranlarını belirgin olarak kötüleştiriyordu. Bu faktörlerden hiç birinin olmadığı hastalarda 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %87,7, 5 yıllık sağ kalım oranı %90,8'di. Ancak risk faktörlerinden her hangi birinin varlığı durumunda bu oranlar sırasıyla %66,7'ye ve %68,5'e düşmekteydi. Hastadaki pozitif risk faktörü sayısının önemli olmadığı görüldü. **Sonuç.** Bu çalışmada, günümüzde kabul edilen yüksek-risk tanımlamasının doğru bir tanımlama olduğu görüldü.

Anahtar sözcükler: Servikal kanser, yüksek risk faktörleri, sağkalım

Abstract

Aim. In this study we analyze the effect of risk factors (lymph node metastasis, parametrial invasion, positive surgical margin) determining high risk group on prognosis after radical hysterectomy. **Method.** Files of the patients with cervical cancer stage IB those were treated with type III radical hysterectomy +/- bilateral salpingoophorectomy+ systemic bilateral pelvic-paraaortic lymphadenectomy in our clinics between 1993-2007 investigated retrospectively. We included 119 patients who were not treated with neoadjuvant chemotherapy, who had sufficient data of pathology, who had at least 5 year follow up or who had recurrent disease or die in five years. **Results.** Median age of the patients was 53,8 (34-80) and mean tumor size was 30 mm (5-65). According to the postoperative pathology reports, 54 patients (45,4%) had one or more parameters of high risk group. There were 40 patients with one, 10 patients with two, 4 patients with three risk factors. In whole group 5 year disease free life was 78.2%, survival rate was 80.7%. There was a significant negative effect of presence of risk factors on survival rates. In patients with no high risk factor, 5 year disease free life rate was 87.7% and 5 year survival rate was 90.8%. In the presence of one or more of these factors these ratios decrease to 66.7% and 68.5% reciprocally.

Number of positive risk factors of patients was not significant. **Conclusion.** In this study it is shown that current high risk definition is valid and usefull.

Keywords: Cervix cancer, high risk factors, survival

Geliş Tarihi/Received:25 Haziran 2009; **Kabul Tarihi/Accepted:**17 Ağustos 2009

İletişim Adresi:

Dr. Abdullah Boztosun Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-66200 Yozgat. Eposta: abduallahboztosunyrd@hotmail.com

Giriş

Kanser tedavisinde ideal yaklaşım; tedaviye cevap, rekürrens ve sağ kalım açısından prognostik faktörlerin belirlenmesi ve tedavinin buna bağlı olarak uygulanmasıdır. Hastalığın ne kadar yayıldığını gösteren evre, kabul edilen öncelikli prognostik fatördür. Serviks kanserinde evreleme, FIGO (International Federation Gynecology and Obstetrics) evreleme sistemine göre klinik olarak yapılmaktadır [1]. Hastanın hangi evrede olduğu konusunda şüpheye kalırsa küçük olan evre kabul edilmelidir. Diğer yandan operasyon sonrası elde edilecek cerrahi patolojik verilerde evreyi değiştirmektedir. FIGO'nun evreleme sistemi, rekürrens riskinin tahmininde ve tedavinin belirlenmesinde kullanılıyor olmasına rağmen prognostik güvenilirliği sınırlıdır [2, 3]. Klinik evrelemeyle, ancak cerrahi materyalin incelenmesiyle ortaya konabilecek risk faktörlerinin (lenf nodu metastazı, parametrial invazyon ve cerrahi sınırdaki tümoral invazyon) net olarak tahmin edilmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle serviks kanserinde evre, tedaviyi şekillendiren tek unsur değildir.

Özellikle erken evre serviks kanserlerinin tedavisinde prognostik faktörlerin tanımlanması ve tespiti tedavinin şekillendirilmesi ve standardizasyonu için önemlidir. Erken evre serviks kanserlerinin radikal histerektomiyle tedavisi sonrasında; cerrahi sınırdaki tümör varlığı, parametrial invazyonun olması ve pelvik- paraaortik lenf nodunda metastaz varlığı yüksek-risk faktörleri olarak tanımlandı ve bunların varlığında adjuvan radyoterapi uygulanması standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir [4-14].

Bu çalışmada radikal histerektomi sonrası yüksek-risk grubunu oluşturan faktörlerin varlığında sağ kalımdaki değişim değerlendirildi.

Yöntem

Kliniğimizde 1993-2007 yılları arasında FIGO sistemine göre klinik olarak evrelendirilen evre IB (IB₁ ve IB₂) serviks kanseri tanısı almış hastaların dosyaları tarandı. Bu hastalardan tip III radikal histerektomi+/-bilateral salpingo-ooforektomi+systematik bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılan ve neoadjuvan kemoterapi almayan hastalar seçildi. Bu hastalardan da yeterli patoloji kaydı bulunan ve en az 5 yıllık takibi olan veya 5 yıl içinde nüks gelişen veya ölen 119 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi.

Hastalar tomografi, magnetik rezonans görüntüleme (gerektiğinde intravenöz pyelogram) tetkikleri kullanılıp, genel anestezi altında muayene edilerek, FIGO sistemine göre klinik olarak evrelendirildi. 1995 öncesi tedavi edilen IB tümörleri IB₁ ve IB₂ olmak üzere yeniden evrelendirildi [1]. Radikal histerektomi yapılan hastaların yüksek-riskli grubuna postoperatif radyoterapi (adjuvant radyoterapi) uygulandı. Radyoterapi uygulama kriterleri; 2001 yılına kadar bir major faktör (pozitif lenf nodu, parametrial invazyon, cerrahi sınır tutulumu ve tümör boyutu ≥ 4 cm) veya iki minör faktör (lenfovasküler saha invazyonu (LVSI), stromal invazyon $> 1/2$, tümör boyutu=2-4cm ve ikiden fazla mikroskopik lenf nodu) olması, 2001 ve sonrasında pozitif lenf nodu, parametrial invazyon ve cerrahi sınır tutulumundan en az birinin olması kabul edildi.

Survival analizi için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme

Windows XP işletim sistemi altında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12.0 programında yapıldı. $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 53,8 yıl (34-80) ve ortanca tümör boyutu 30mm idi (5-65, ortalama: 29,7). Operasyon sonrası patoloji sonucuna göre yüksek risk grubundan herhangi bir parametreyi taşıyan hastaların sayısı 54'tü (%45,4). 40 hastanın sadece bir, 10 hastanın iki ve dört hastanın üç parametreyi taşıdığı belirlendi. Cerrahi-patolojik risk faktörlerinin dökümü Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri ve cerrahi-patolojik risk faktörlerinin dökümü

Parametre		n / Ortalama	% / Aralık
Yaş		53,8	34-80
Tümör boyutu (mm)		29,7	5-65
Evre	IB1	107	89,9
	IB2	12	10,1
Hücre tipi	Skumöz hücreli kanser	93	28,2
	Adenokanser	20	19,8
	Adenoskumöz kanser	6	5
Grade	1	17	14,3
	2	91	76,5
	3	11	9,2
Lenf nodu metastazı	Negatif	80	67,2
	Pozitif	39	32,8
Parametriyal invazyon	Negatif	98	82,4
	Pozitif	21	17,6
Cerrahi sınır pozitifliği	Negatif	107	89,9
	Pozitif	12	10,1
LVSI	Negatif	48	40,3
	Pozitif	71	59,7
Stromal invazyon	≤1/2	44	40
	>1/2	75	60
Herhangi bir risk faktörün varlığı	Negatif	65	54,6
	Pozitif	54	45,4
Pozitif risk faktörü sayısı	1	40	33,6
	2	10	8,4
	3	4	3,4

Çalışma grubunda 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %78,2 (93/119), sağ kalım oranı %80,7 idi (96/119). Risk faktörlerinin varlığı yaşam oranlarını belirgin olarak kötüleştiriyordu. Bu faktörlerden hiç birinin olmadığı hastalarda 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %87,7, 5 yıllık sağ kalım oranı %90,8'di. Ancak risk faktörlerinden herhangi birinin varlığı durumunda bu oranlar sırasıyla %66,7'ye ve %68,5'e düşmekteydi (Tablo 2). Risk faktörlerini taşıyan grubun analizinde hastalardaki risk faktörü sayısının önemli olmadığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Yüksek risk grubunu belirleyen faktörlerin varlığı ve yaşam oranları

Parametre		5 yıllık yaşam oranları			
		5 yıllık hastaliksız yaşam	p	5 yıllık sağ kalım	p
Herhangi bir risk faktörün varlığı	Negatif	%87,7	0,006	%90,8	0,002
	Pozitif	%66,7		%68,5	
Pozitif risk faktörü sayısı	1	%67,5	0,755	%65	0,223
	2	%70		%90	
	3	%50		%50	
Pozitif risk faktörü sayısı	1	%67,5	0,826	%65	0,347
	>1	%64,3		%78,6	

Tartışma

Erken evre serviks kanserlerinde radikal histerektomi sonrasında saptanan yüksek risk faktörlerine göre olguların yaklaşık %23-45'ine adjuvan radyoterapi uygulanmaktadır [15-16]. Bizim çalışmamızda hasta gurubunun %45,4'üne, yüksek risk faktörleri tespit edildiğinden adjuvan radyoterapi uygulandı.

Shimada ve ark. [17] evre IB-IIIB 115 hastayı inceledikleri çalışmalarında; 55 derin stromal invazyonu bulunan hastanın 5 yıllık sağ kalım oranlarının (%69,8) olmayanlardan (%98) kötü olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada derin stromal invazyonu olan 55 hastadan, yüksek risk faktörleri olmayan 21'inde ise 5 yıllık sağ kalım oranının % 100 olduğunu göstermişlerdir. Derin stromal invazyon, 4 cm den büyük tümör boyutu ve LVSI gibi prognostik faktörlerden en az 2 tanesi bulunan hastaları yüksek risk grubu kabul eden ve lenf nodu metastazı, parametrial invazyon ve cerrahi sınır pozitifliği bulunmayan hastalardan oluşturulan bir çalışmada; 51 yüksek risk grubu hastasında (IB=40 IIA=11) 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %69 olarak bildirilmiştir [18]. Yasuda ve ark. [19] evre IB1 28 adenosokuamoz kanserli hastada yaptıkları çalışmada; lenf nodu metastazı, 10 mm ve daha derin stromal invazyon, pozitif LVSI'yi ve 20 mm ve daha büyük tümör çapından herhangi ikisinin kombinasyonu yüksek risk kabul edilmiştir (düşük riskli=9 yüksek riskli=19 hasta). Düşük risk grubunda 5 yıllık sağkalım oranını %100, yüksek risk grubunda ise %74,8 bulmuşlardır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer yandan bu hastalardan lenf nodu metastazı olan 22 hastayı olmayan 6 sı ile karşılaştırdıklarında 5 yıllık sağ kalım oranını sırası ile %49,9 ve %94,4 olarak buldular (p=0,01).

Bizim çalışmamızda parametrial invazyon, lenf nodu metastazı ve pozitif cerrahi sınırdan herhangi birinin varlığı yüksek risk grubunu oluşturdu. Bu faktörlerden herhangi birinin varlığı durumunda 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %66,7, 5 yıllık sağ kalım oranında %68,5 olarak bulundu ve yüksek risk grubundaki hastalarda pozitif risk faktörü sayısının önemli olmadığı gösterildi.

Evre IB hastalarda %15-35 oranında lenf nodu metastazı bildirilmiştir [20, 21]. Bu çalışmada lenf nodu metastazı oranı %32,8'di. Lenfatik yayılım, evreyi değiştirmemekle birlikte prognozu belirgin şekilde etkilemektedir [22-25]. Evre IB hastalarda pelvik lenf nodu metastazının rekürrensi belirleyen bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [26]. Novaković ve ark. [23] lenf nodu metastazı durumunda 5-yıllık hastaliksız yaşam süresinin %91'den %40'a düştüğünü saptamışlardır. Ancak Metindir ve ark. [27] çalışmasında lenf nodu durumunun 5 yıllık hastaliksız yaşam oranını etkilemediği gösterilmiştir. Ayrıca sağ kalımı sadece lenf nodu metastazının değil, metastatik lenf nodu sayısının ve metastazın olduğu lenf nodu bölge sayısının belirlediği saptanmıştır [22, 28, 29].

Parametriumun histolojik yapısı serviks ile yakın komşuluğu nedeni ile serviks kanserinde parametrial invazyon, LVSI, direk invazyon ve lenf nodu tutulumu şeklinde görülebilir. Parametrial lenf nodları en sık ve ilk tutulan nodlardır [30]. Ayrıca parametrial cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği önemlidir. Parametrial invazyon erken evre serviks kanserinde %13,6-16 oranında bildirilmiştir [31, 32]. Bizim çalışmamızda parametrial invazyon hastaların %17,6'sında saptandı. Wright ve ark. [31] 594 hastayla yaptıkları ve 440'ının evre IB olduğu çalışmada, parametrial invazyon varlığının rekürrens oranını % 5'den %22'ye, ölüm oranını %6,6'dan %27,8'e çıkardığı gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada parametrial invazyon varlığı 5 yıllık hastaliksız yaşam oranını %92'den %72'ye düşürdüğü belirlenmiştir [33]. Liu ve ark. [32] 76'sı evre IB ve 64'ü IIA toplam 140 hastada yaptıkları çalışmada, parametrial tutulumun hastaliksız yaşam oranını %78'den %40'a, sağ kalım oranını %89'dan %53'e düşürdüğü saptandı. Aynı çalışmada parametrial invazyonun rekürrens için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Estepa ve ark. [34] cerrahi sınıra 0,5 cm ve daha yakın tümör bulunması halinde

rekürrenslerin daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Evre IB 174 hastanın incelendiği çalışmada cerrahi sınır pozitifliğinin rekürrens açısından bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [26]. Chun ve ark. [33] çalışmasında (IB:42, II:39) 5 yıllık hastaliksız yaşam oranının vaginal cerrahi sınırda tümör varlığında %94'den %'64'e düştüğü gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazı, parametrial invazyon ve cerrahi sınır pozitifliği gibi yüksek risk faktörlerinden herhangi birinin varlığında prognozun olumsuz etkilendiği gösterildi ve günümüzde genel kabul gören yüksek-risk tanımlamasının doğru bir tanımlama olduğu gözlemlendi.

Kaynaklar

1. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 157-8
2. Kodaira T, Fuwa N, Toita T, Nomoto Y, Kuzuya K, Tachibana H, Furutani K, Ogawa K. Comparison of prognostic value of MRI and FIGO stage among patients with cervical carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 769-77.
3. Narayan K, McKenzie AF, Hicks RJ, Fisher R, Bernshaw D, Bau S. Relation between FIGO stage, primary tumor volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 657-63.
4. Morrow CP. Panel report: is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic lymph node metastases treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy *Gynecol Oncol* 1980; 10:105.
5. 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: 352-7.
6. Lai CH, Chang HC, Chang TC, Hsueh S, Tang SG. Prognostic factors and impacts of adjuvant therapy in early-stage cervical carcinoma with pelvic node metastases. *Gynecol Oncol* 1993;51: 390-6.
7. Atkovar G, Uzel O, Ozsahin M, Koca S, Sahinler I, Okkan S, Uzel R. Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: treatment results and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995; 35: 198-205.
8. Lin HH, Cheng WF, Chan KW, Chang DY, Chen CK, Huang SC. Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 274-9.
9. Schorge JO, Molpus KL, Koelliker D, Nikrui N, Goodman A, Fuller AF, Jr. Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 31-5.
10. Hart K, Han I, Deppe G, Malviya V, Malone J, Jr., Christensen C, Chuba P, Porter A. Postoperative radiation for cervical cancer with pathologic risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 833-8.
11. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, Hong JH. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 328-33.
12. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 305-12.
13. Okada M, Kigawa J, Minagawa Y, Kanamori Y, Shimada M, Takahashi M Oishi T, Terakawa N. Indication and efficacy of radiation therapy following radical surgery in patients with stage IB to IIB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 61-4.
14. Sedlis A, Bundy BN, Rotman M, Lentz SS, Muderspach LI, Ziano R. 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* 1999; 73: 177-83.

15. Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Montana G, Creasman WT: Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage 1B, and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 390-95.
16. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 507-42.
17. Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, Minagawa Y, Okada M, Kanamori Y, Itamochi H, Oishi T, Iba T, Terakawa N. Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 628-31.
18. Pieterse QD, Trimbos JB, Dijkman A, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, Peters AA, Kenter GG. Postoperative radiation therapy improves prognosis in patients with adverse risk factors in localized, early stage cervical cancer; a retrospective comparative study: *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1112-8.
19. Yasuda S, Kojima A, Maeno Y, Oki N, Miyahara Y, Sudo T, Takekida S, Yamaguchi S, Nishimura R. Poor Prognosis of patients with Stage IB1 Adenosquamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix with Pelvic Lymphnode Metastasis. *Kobe J. Med. Sci* 2006; 52: 9-15
20. Lee JM, Lee KB, Lee SK, Park CY. Pattern of lymph node metastasis and the optimal extent of pelvic lymphadenectomy in FIGO stage IB cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 288-93.
21. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, Colombo M, Mangioni C, Messa C, Fazio F. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006 Jan;238: 272-9.
22. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999; 85: 1547-54
23. Novaković P, Mandić A, Vujkov T, Tesi M, Rajović J, Zivaljević M, Popović M. Radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma: lymph node metastasis as a prognostic factor. *J BUON* 2002; 7: 247-50
24. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1144-51
25. Monk BJ, Cha DS, Walker JL, Burger RA, Ramsinghani NS, Manetta A, DiSaia PJ, Berman ML. 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.
26. Xiong Y, Liang L, Peng X, Wei M, Shen Y. Prognostic factors for patients with FIGO Stage-IB cervical squamous cell carcinoma: Does the tumor size (≤ 4 cm or > 4 cm) really matter? *Chinese Journal Of Clinical Oncology* 2007 ; 4: 115-20.
27. Metindir J, Bilir G. Prognostic factors affecting disease-free survival in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic-paraortic lymphadenectomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 28-32
28. Sevin BU, Nadji M, Lampe B, Lu Y, Hilsenbeck S, Koechli OR, Averette HE. Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy. *Cancer* 1995; 76(10 Suppl):1978-86
29. Kamura T, Shigematsu T, Kaku T, Shimamoto T, Saito T, Sakai K, Mitsumoto M, Nakano H. Histopathological factors influencing pelvic lymph node metastases in two or more sites in patients with cervical carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78: 452-7
30. Henriksen E . The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus; a study of 420 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 1949; 58: 924-42
31. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, Rader JS, Mutch DG. Utility of Parametrectomy for Early stage Cervical Cancer Treated With Radical Hysterectomy. *Cancer* 2007 Sep 15;110: 1281-6.

32. Liu MT, Hsu JC, Liu WS, Wang AY, Huang WT, Chang TH, Pi CP, Huang CY, Huang CC, Chou PH, Chen TH. Prognostic factors affecting the outcome of early cervical cancer treated with radical hysterectomy and post-operative adjuvant therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17: 174-81.
33. Chun HC, Lee MZ. Role of Postoperative Radiation Therapy in the Management J *Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2004 ;22: 265-70.
34. Estape RE, Angioli R, Madrigal M, Janicek M, Gomez C, Penalver M, Averette H. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy *Gynecol Oncol*1998;68: 229