

M. Lloret^{1,2}
B. Pinar^{1,2}
B. Clavo^{1,2}
A. Ruiz¹
G. González¹
M. A. Hernández¹
A. Lubrano³
P. C. Lara^{1,2}
O. Falcón³

¹ Servicio de Oncología Radioterápica

² Unidad de Investigación. Hospital General de Gran Canaria

³ Servicio de Ginecología Oncológica.
Hospital Materno-Infantil. Las Palmas

Correspondencia:

Dr. O. Falcón

Servicio de Ginecología

Hospital Materno-Infantil

Avda. Marítima del Sur, s/n

35016 Las Palmas de Gran Canaria

E-mail: ofalcón@idecnet.com

Fecha de recepción: 4/7/00

Aceptado para publicación: 9/10/00

Carcinoma epidermoide de cérvix tratado con radioterapia radical: factores clásicos de pronóstico y resultados

Epidermoid carcinoma of the cervix treated with radical radiotherapy: classical prognostic factors and results

Lloret M, Pinar B, Clavo B, Ruiz A, González G, Hernández MA, Lubrano A, Lara PC, Falcón O. Carcinoma epidermoide de cérvix tratado con radioterapia radical: factores clásicos de pronóstico y resultados. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:465-472.

RESUMEN

Objetivo: El estudio en una serie homogénea de pacientes, de la influencia de factores clásicos de pronóstico (edad, estadio clínico, tamaño tumoral, grado histológico, afectación ganglionar) en relación con la respuesta, control local y supervivencia, nos permitirá la identificación de factores que deberían ser controlados en el diseño de futuros estudios.

Sujetos y métodos: Se han incluido entre diciembre de 1977 y abril de 1999 204 pacientes diagnosticadas de carcinoma epidermoide de cérvix y tratadas con RT radical. Cincuenta y cuatro pacientes (26%) eran estadio Ib, 112 (55%) estadio II y 38 (19%) estadio III. El tamaño medio tumoral fue 4,11 cm (1-9). La mayoría presentaban tumores grado II (43%) o III (45%). En 152 pacientes se evaluó la afectación ganglionar mediante TAC, que estuvo presente en 20 casos (13%).

Resultados: El tamaño tumoral se relacionó directamente con el estadio ($p < 0,015$), y de forma inversa con la edad ($p < 0,0001$). Se observó

diferencia significativa en la afectación ganglionar entre los estadios I vs II-III ($p < 0,02$). Ciento cincuenta y tres pacientes tuvieron respuesta completa (75%). El control local fue del 74, 67 y 65% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Tanto la respuesta como el control local se relacionaron estrechamente con el estadio y el tamaño tumoral en el análisis multivariante (AM). La supervivencia causa-específica fue del 85, 67 y 62% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. La respuesta fue el principal factor predictivo de supervivencia en el AM seguida del estadio.

Conclusiones: La extensión de la enfermedad (estadio clínico, tamaño tumoral) es el factor predictivo más relevante de respuesta completa, y ésta a su vez es el principal factor pronóstico de supervivencia por su impacto en la esfera local del proceso. Sin embargo, pacientes con idéntica extensión y volumen de la enfermedad muestran evoluciones diferentes, por lo que la importancia de otras características biológicas tumorales en la respuesta a RT y en la supervivencia será motivo de estudios posteriores.

466 PALABRAS CLAVE

Carcinoma epidermoide; Radioterapia radical.

ABSTRACT

Aim: *In this study we try to assess the role of classical prognostic factors (age, stage, tumor size, histologic grade, nodal invasion), in relation with clinical response, local control and survival, in an homogeneous serie of patients. The identification of such factors would be useful for future studies.*

Methods and materials: *Two hundred and four women diagnosed of localised squamous cervical carcinoma treated in our institution by radical radiotherapy, between December 1977 and April 1999, were included in this study. One hundred and four (26%) were stage Ib, 112 (55%) stage II and 38 (19%) stage III. The mean tumor diameter was 4.11 cm. Most of them were grade II (43%) and III (45%). One hundred and fifty two patients were evaluated for nodal invasion by CT scan, and 20 (13%) showed radiological positive nodes.*

Results: *Tumor size was related directly with clinical stage ($p < 0.015$), and inversely with age ($p < 0.0001$). A significant difference was observed in nodal infiltration between stage I versus stages II-III ($p < 0.02$). One hundred and three patients had complete response (75%). Local control to 1, 5 and 10 years was 74, 67 and 65%, respectively. Both response and local control were close related with clinical stage and tumor size, in multivariate analysis. Disease-free survival to 1, 5 and 10 years was 85, 67 and 65%, respectively. Response to treatment was the main predictive factor for survival in multivariate analysis, followed by clinical stage.*

Conclusions: *Local extent of the disease (clinical stage, tumor volume) is the most important predictive factor for response. Furthermore clinical response is the most important factor predicting survival, due to its impact in the local control of the disease. Unfortunately, patients with similar tumor size and local extent, showed different clinical outcomes. It is possible that other biological tumor characteristics would be*

important in predicting clinical response and survival. Such characteristics will be analysed in following studies.

KEY WORDS

Epidermoid carcinoma; Radical radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma invasivo de cérvix es todavía una enfermedad frecuente en nuestro medio⁽¹⁾. El tratamiento en estadios precoces puede incluir la cirugía, la irradiación o la combinación de ambas. En estadios avanzados la irradiación continúa siendo el tratamiento de elección.

La búsqueda de características tumorales que puedan clasificar a las pacientes en grupos de pronóstico es una práctica clásica en Oncología. Así, entre los factores dependientes del huésped, la edad parece tener un controvertido papel pronóstico⁽²⁻⁴⁾. Entre los factores dependientes del tumor se han estudiado el estadio, el tamaño tumoral, el grado histológico, el tipo histológico y la afectación ganglionar, entre otros. El estadio, definido según los criterios de la FIGO (*International Federation of Gynecological Obstetrics*), es el factor pronóstico más importante tanto para la respuesta al tratamiento como para la supervivencia⁽⁵⁻⁸⁾. El tamaño tumoral adquiere especial importancia en el estadio I. En la última revisión de la FIGO se ha introducido una subclasificación del estadio IB según el tamaño tumoral debido a sus implicaciones pronósticas⁽⁹⁻¹¹⁾. La FIGO no tiene en consideración el tamaño tumoral en otros estadios, aunque algunos autores han analizado su valor pronóstico⁽¹²⁻¹⁵⁾. Otros factores dependientes del tumor, como el grado de diferenciación y el tipo histológico, han sido ampliamente analizados. Mientras Reagan y Fu (1979), Swan y Roddick (1973) y Randall et al (1988)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ demostraron el valor pronóstico de la diferenciación histológica en pacientes tratados con RT, otros como Goellner (1976) y Crissman et al (1987)^(19,20) no observaron ninguna correlación entre el grado de diferenciación y la supervivencia. El tipo histológico adenocarcinoma es factor de mal pronóstico para la supervivencia en estadios I-II⁽²¹⁾. Además se ha comprobado que la supervivencia es menor en aquellas pacientes que pre-

sentan infiltración de los ganglios pélvicos, estudiados de forma histológica o clínica (linfografías, TAC)⁽²²⁻²⁴⁾.

Por tanto, existen todavía controversias generalizadas sobre el papel que factores comúnmente analizados tienen en la predicción de resultados terapéuticos tras irradiación. En este trabajo analizamos de forma retrospectiva los carcinomas epidermoides de cérvix tratados mediante radioterapia (RT) radical en el Hospital Nuestra Señora del Pino (actualmente Hospital General de Gran Canaria). La homogeneidad en cuanto al tratamiento y el tipo histológico de nuestra serie nos permitirá reconocer de forma más evidente el valor de otros posibles factores pronósticos. Se analiza la influencia del estadio, el grado histológico, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y la edad en relación con la respuesta, el control local y la supervivencia. La evaluación estandarizada de estos factores nos permitirá comparar los resultados obtenidos con los de otros centros y la identificación de factores que deberían ser controlados en el diseño de futuros estudios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre diciembre de 1977 y abril de 1999, 337 pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de cérvix han sido tratadas de forma conjunta por la Unidad de Oncología Ginecológica del Hospital Materno-Infantil y el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Nuestra Señora del Pino (Las Palmas de Gran Canaria). Se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas de todas las pacientes, siendo evaluadas hasta la última revisión o hasta su fallecimiento, con un seguimiento medio de las pacientes vivas de 67,8 meses (1-257). Se seleccionaron para nuestro estudio 204 pacientes que presentaban carcinoma epidermoide y que habían sido tratadas de forma radical con RT. El resto de pacientes (n = 133) fueron excluidas por presentar histología no epidermoide (n = 36), haber sido tratadas mediante cirugía con/sin RT (n = 69) o haber recibido tratamiento paliativo debido al deterioro físico o a la progresión de la enfermedad durante el tratamiento (n = 39).

La evaluación pretratamiento en todas las pacientes consistió en historia clínica, exploración física general y ginecológica (especuloscopia, tacto vaginal y rectal), hemograma, bioquímica renal y hepática y Rx de tórax. Se realizó TAC abdominopélvico con contraste para evaluar la extensión local y a órganos

vecinos, utilizando desde 1977 cortes de 10 mm y desde mayo de 1995 cortes de 5 mm, lo que permitía una mejor evaluación de los ganglios. La cistoscopia y rectoscopia se realiza en caso de sospecha de afectación vesical o rectal. El tamaño tumoral se midió mediante examen pélvico bimanual. En todos los casos se obtuvo confirmación histológica por biopsia. Las pacientes se estadiaron clínicamente según la clasificación de la FIGO vigente.

Las características de la serie se resumen en la **tabla 1**. La edad media de las pacientes es de 54,17 años (25-84). De las 204 pacientes, 54 presentan estadio Ib (26%), 112 estadio IIa-IIb (55%) y 38 estadio IIIa-IIIb (19%). El tamaño medio tumoral se recogió en 151 pacientes, con una media de 4,11 cm y una mediana de 4 cm (**Fig. 1**). La mayoría tienen tumores moderada (43%) o pobremente diferenciados (45%). En 152 pacientes se pudo evaluar la afectación ganglionar pélvica mediante TAC, que estuvo presente en 20 casos (13%).

Técnica de tratamiento

Todas las pacientes se trataron mediante irradiación externa y braquiterapia intracavitaria. La irra-

Tabla 1 Características de la serie (n = 204)

	N.º casos (%)
<i>Estadio</i>	
— IB	54 (26%)
— II	112 (55%)
— IIa	39 (19%)
— IIb	73 (36%)
— III	38 (19%)
— IIIa	6 (3%)
— IIIb	32 (16%)
<i>Grado histológico (n = 186)</i>	
— I	22 (12%)
— II	80 (43%)
— III	84 (45%)
<i>Ganglios (n = 155)</i>	
— Negativos	134 (87%)
— Positivos	21 (13%)
<i>Tamaño tumoral (cm) (n = 156)</i>	4,11 ± 1,60; rango: 1-9; IC95%: 3,56-4,37; mediana: 4 cm
<i>Edad (años) (n = 199)</i>	54,17 ± 12,72; rango: 25-84; IC95%: 52,39-55,95; mediana 53 a

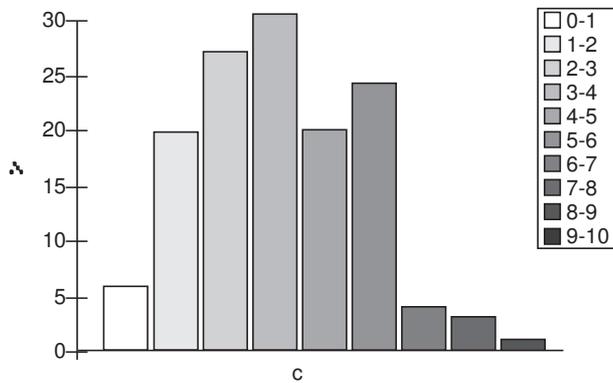


Figura 1. Distribución del tamaño tumoral en nuestra serie. Los mayores porcentajes corresponden a los intervalos entre 3 y 7 cm.

diación externa se realizó utilizando cuatro campos, según técnica en caja (dos campos AP-PA y dos campos laterales y opuestos). En los campos AP-PA el límite superior del campo se situó entre L5-S1 y el límite inferior en el borde inferior de la rama isquiopubiana. El límite inferior se confirmaba mediante la colocación de una sonda vaginal con extremo radiopaco. Los límites laterales se extendían 1-2 cm por fuera del marco óseo de la pelvis menor. En los campos laterales, los límites inferior y superior fueron iguales a los de los campos AP-PA, el límite anterior 1 cm por detrás del borde anterior de la rama pubiana y el límite posterior englobando la cara anterior rectal. Se utilizó técnica isocéntrica con un fraccionamiento de 1,8-2 Gy/día. La dosis total administrada fue de 50-50,4 Gy. En las pacientes con afectación parametrial mayor del tercio proximal se administró un *boost* de 10-16 Gy después o entre las aplicaciones de braquiterapia.

La braquiterapia intracavitaria se realizó en distintos centros, ya que no se disponía de dicha técnica en nuestro Servicio. Se utilizó braquiterapia de baja tasa de dosis (Cs-137) administrándose una dosis al punto A entre 30-40 Gy, dependiendo si se administraba en una o dos aplicaciones.

El seguimiento de las pacientes se realizó por la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Materno-Infantil y el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Nuestra Señora del Pino (Las Palmas de Gran Canaria), llevándose a cabo cada 4 meses los dos primeros años y cada 6 meses en los 2 años siguientes, pasando posteriormente a un control

anual. La revisión consiste en exploración física general y ginecológica con citología, hemograma, bioquímica y marcadores. En caso de sospecha se realiza biopsia y/o TAC abdominopélvico. Los datos de seguimiento se obtuvieron de las historias clínicas de las pacientes.

Análisis estadístico

Se considera respuesta aquellas pacientes que tras finalizar el tratamiento no presentan evidencia clínica y/o radiológica de enfermedad. Para el control local (CL) se considera fallo todas aquellas pacientes que no han respondido al tratamiento o que presentan recidiva local de la enfermedad después de haber realizado el tratamiento. Se contabiliza el tiempo de control local desde el final del tratamiento radioterápico hasta la recidiva o la última revisión. Para la supervivencia causa-específica se considera como fallo todas aquellas pacientes que han fallecido por el tumor. Se contabiliza el tiempo desde el final de la RT hasta el fallecimiento, la última revisión o muerte de la paciente por otra causa. Para el análisis estadístico se utilizó el software SOLO. La comparación de variables continuas se realiza mediante la correlación de Pearson en caso de distribución normal y el test de Spearman en caso de distribución no normal. La comparación entre una variable continua y una discreta se realiza mediante el test de Kruskal-Wallis (Anova test). Las variables discretas se comparan con el método de Chi cuadrado. Para el análisis multivariante de las variables dependientes se utilizó el test de regresión múltiple. Las curvas de control local y de supervivencia causa-específica se hicieron según el método de Kaplan-Meier. Se utilizó la mediana como punto de corte para convertir en discretas las variables continuas. Se empleó el *log-rank* test para el análisis univariante y el método de Cox para el análisis multivariante de supervivencia.

RESULTADOS

En las 204 pacientes fueron analizadas las siguientes variables: edad, estadio clínico, tamaño tumoral, grado histológico y afectación ganglionar al diagnóstico. La variable estadio se analizó como es-

tadios I, II y III y teniendo en cuenta los subestadios (IB, IIA, IIB, IIIA y IIIB). Los resultados de los análisis realizados con ambas clasificaciones fueron similares en cuanto significación pronóstica, por lo que únicamente nos referiremos a estadio global. Se observó la existencia de una correlación inversa entre la edad y el tamaño tumoral, de manera que las pacientes más jóvenes tenían tumores de mayor tamaño ($p < 0,015$; $r = -0,20$). El estadio clínico y el tamaño tumoral se correlacionaron de forma muy estrecha ($p < 0,0001$). La presencia de ganglios positivos presentaba una tendencia a relacionarse con el estadio ($p = 0,15$), siendo esta diferencia significativa cuando se comparaba el estadio I frente los estadios II-III ($p < 0,02$) (tabla 2).

Ciento cincuenta y tres de las 204 pacientes obtuvieron remisión completa (RC) tras finalizar el protocolo de irradiación (75%). La probabilidad de obtener remisión completa de la enfermedad estuvo relacionada con estadios precoces ($p < 0,00001$) y tumores de pequeño tamaño ($p < 0,0001$) en el análisis univariante. En la tabla 3 podemos ver la distribución de pacientes en RC según el estadio, el tamaño tumoral partido por la mediana y la afectación ganglionar. En el análisis multivariante sólo el estadio clínico se mostró como variable independiente ($p < 0,0008$) para la predicción de la respuesta clínica completa.

De las 153 pacientes que obtuvieron remisión completa inmediata, 15 (10,6%) recayeron dentro del campo de irradiación pélvico: 11 presentaron recidiva local, una recidiva local y ganglionar y tres recidiva ganglionar. Una de estas pacientes desarrolló de forma simultánea metástasis ganglionares paraaórticas y cervicales y otra paciente presentó metástasis pulmonares al año de la recidiva local. La probabilidad de control local se ha estimado considerando

Tabla 2 Relación entre las distintas variables analizadas en la serie

	Edad	Estadio	Grado	Tamaño	Ganglios
Edad	—	$p = 0,92$	$p = 0,28$	$p < 0,015$ ($r = -0,20$)	0,45
Estadio	—	—	$p = 0,17$	$p < 0,0001$	0,02*
Grado	—	—	—	$p = 0,20$	0,88
Tamaño	—	—	—	—	0,15

* Estadio I vs II-III.

Tabla 3 Relación de la edad, estadio, grado histológico, tamaño tumoral y afectación ganglionar con la respuesta a RT

	RC	Valor de p
<i>Edad</i>		
— ≤ 53	76 (77,5%)	$p = 0,58$
— > 53	75 (74%)	
<i>Estadio</i>		
— I	51 (95%)	$p < 0,00001$
— II	87 (78%)	
— III	15 (40%)	
<i>Grado histológico</i>		
— I	18 (72%)	$p = 0,25$
— II	63 (78,7%)	
— III	58 (69%)	
<i>Tamaño</i>		
— < 4 cm	52 (92,8%)	$p < 0,0001$
— ≥ 4 cm	63 (63%)	
<i>Ganglios</i>		
— Negativos	102 (76,5%)	$p = 0,14$
— Positivos	12 (65%)	

como fallo de control local las 51 pacientes sin respuesta inicial más las 15 enfermas con recidiva local-regional posterior. Así, la tasa de control local para toda la serie fue del 74, 67 y 65% a 1, 5 y 10 años (Figs. 2 A, B y C). Sólo el estadio clínico ($p < 0,00001$) y el tamaño tumoral ($p < 0,00001$) estuvieron relacionados en el análisis univariante con el control local (tabla 4). En el análisis multivariante el estadio clínico ($p < 0,032$; $r = 0,57$ (0,27) junto con el tamaño tumoral ($p < 0,033$; $r = 0,22$ (0,10) mantuvieron la significación estadística.

La supervivencia causa-específica fue del 85, 67 y 62% a 1, 5 y 10 años (Figs. 3 A, B, C y D). De nuevo, el estadio clínico ($p < 0,00001$) y el tamaño tumoral ($p < 0,0002$) estuvieron relacionados en el análisis univariante con la probabilidad de supervivencia, observándose una tendencia a menor supervivencia en las pacientes con presencia de ganglios positivos ($p < 0,13$) (tabla 3). La respuesta inmediata a la irradiación fue también un importante factor pronóstico ($p < 0,00001$), falleciendo todos los pacientes que no obtuvieron respuesta completa con la irradiación. En el análisis multivariante la variable más significativa fue la respuesta a la irradiación [$p < 0,0001$; $r = 3,02$ (0,39)]. Cuando eliminamos esta

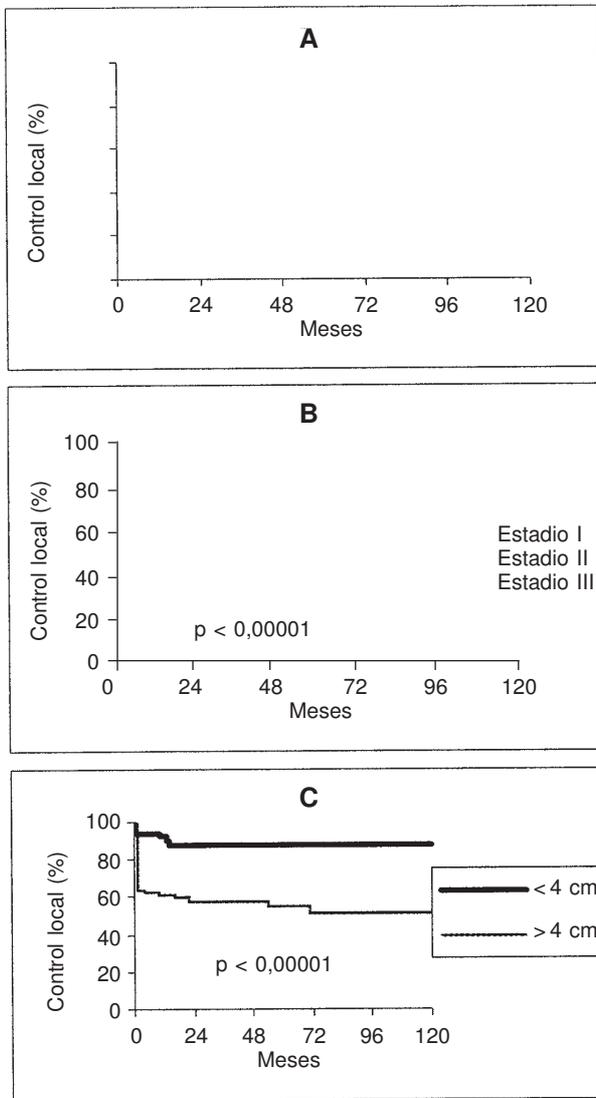


Figura 2. A: Control local global de la serie. B: Control local según estadios. C: Control local según volumen.

variable del análisis el único factor pronóstico de supervivencia es el estadio [$p < 0,0003$; $r = 0,96$ (0,26)].

DISCUSIÓN

El carcinoma infiltrante de cérvix continúa siendo una enfermedad frecuente en nuestro medio. La irradiación es todavía el tratamiento de elección, asociado o no a otras armas terapéuticas. Por otra parte,

Tabla 4 Factores predictivos de control local y supervivencia (AU)

	Control local (valor de p)	Supervivencia (valor de p)
Edad	NS	NS
Estadio	0,00001	0,00001
Grado	NS	NS
Tamaño	0,00001	0,0002
Ganglios	NS	NS
Respuesta	—	0,00001

el 80% de los tumores de cérvix son de tipo epidermoide. Por este motivo es por lo que hemos centrado nuestro estudio en este grupo de pacientes, lo que nos permitió el análisis de factores clásicos de pronóstico en una serie homogénea de casos.

En primer lugar hemos podido observar una relación directa entre el tamaño del tumor y la extensión local (estadio clínico), así como con la afectación ganglionar estimada mediante TAC, fundamentalmente entre los estadios II-III. Este hecho, descrito de forma aislada por varios autores^(25,26), alcanza una claridad muy significativa en nuestro estudio. Además, las mujeres de mayor edad portan tumores de menor tamaño, coincidiendo con otras publicaciones^(3,27), lo que podría influir en las tasas de control obtenidas. Las razones de carácter biológico que puedan explicar este hecho serán analizadas en próximos estudios. Finalmente, el grado histológico no se ha relacionado con ninguno de los factores pronósticos estudiados (edad, estadio, tamaño, afectación ganglionar).

En cuanto a la influencia que estos factores pronósticos han tenido en los resultados terapéuticos tras irradiación radical, ésta ha sido muy relevante para la masa tumoral estimada mediante el tamaño tumoral y el estadio clínico. La mayor probabilidad de existencia de clones resistentes, hipoxia o alteraciones de la proliferación reducen el control inducido por la radiación en estos tumores. La edad, la afectación ganglionar y el grado histológico no influyeron directamente en el control de estas pacientes.

La supervivencia causa-específica vino definida fundamentalmente por la respuesta tumoral obtenida tras irradiación, como no podía ser de otra forma en un tumor como el carcinoma epidermoide de cérvix, de crecimiento local y regional. Las pacientes que no obtuvieron remisión completa tras irradiación fa-

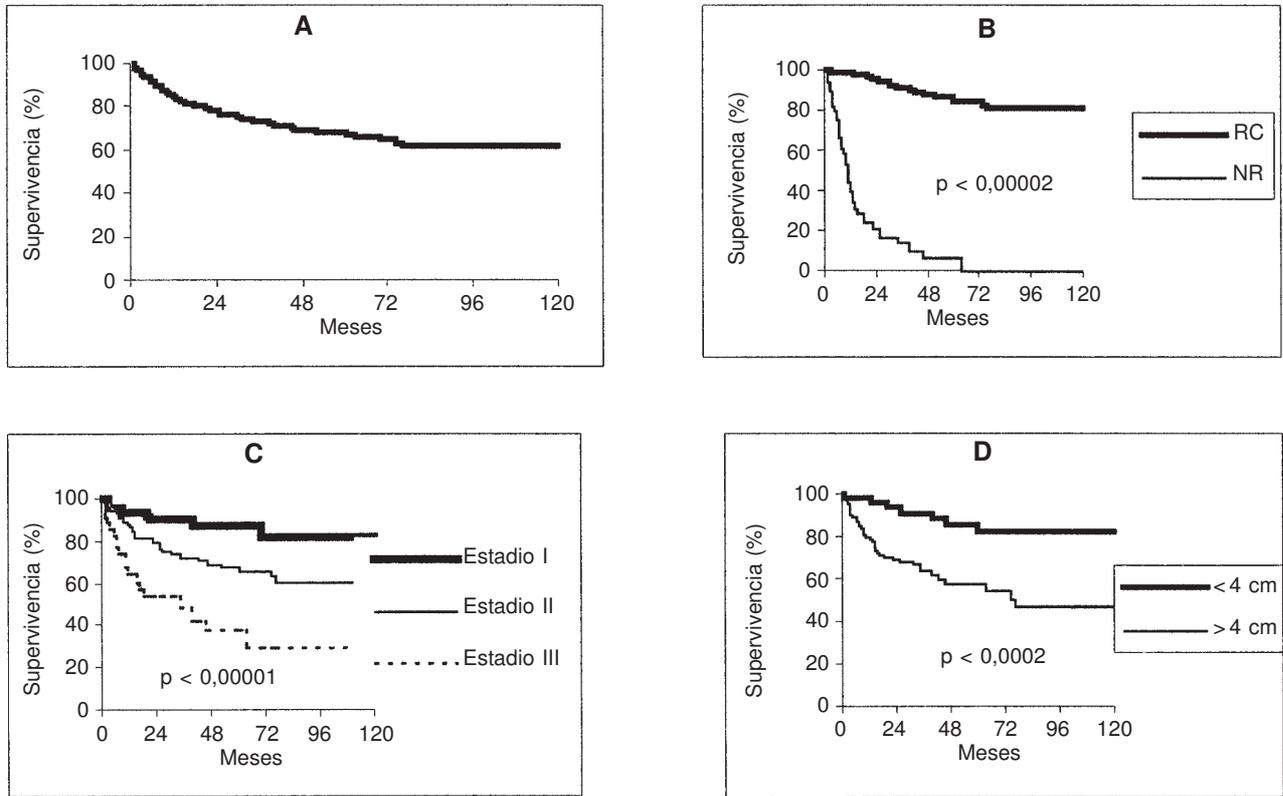


Figura 3. A: Supervivencia global. B: Supervivencia según respuesta a RT. C: Supervivencia según estadios. D: Supervivencia según tamaño tumoral.

llecieron. Junto a un factor de carácter puramente local como la respuesta a irradiación, el estadio clínico y la presencia de adenopatías parecen ser útiles en predecir aquellos casos que, junto con grandes posibilidades de recidiva local, podían fallecer por diseminación de la enfermedad fuera del campo de irradiación. En nuestra serie hemos observado esa débil tendencia a peor supervivencia en pacientes con diseminación ganglionar estudiada mediante TAC, confirmando los estudios de Ogino et al (1997)⁽²⁶⁾.

Concluimos que la extensión de la enfermedad, estimada mediante el estadio clínico y el tamaño tumoral, permanece como el principal factor predictivo en la obtención de remisión completa y que ésta es a su vez el principal factor pronóstico de supervivencia por su impacto en la esfera local del proceso. Sin embargo, la influencia que la enfermedad subclínica, fuera del campo de irradia-

ción, tiene en la supervivencia debe ser tenida en cuenta.

De cualquier forma otras características biológicas de los tumores deben ser importantes en la predicción del resultado clínico tras tratamiento con radioterapia, ya que pacientes con idéntica extensión y volumen de enfermedad muestran variaciones ostensibles en la obtención de remisión de la enfermedad o supervivencia. Los últimos trabajos publicados sobre el beneficio de radioterapia-quimioterapia concomitante en carcinoma infiltrante de cérvix han supuesto una nueva opción terapéutica. El estudio de estas características biológicas, como son la proliferación tumoral, apoptosis y genes relacionados, así como la neovascularización y la hipoxia intratumoral nos permitirá un mayor conocimiento sobre el comportamiento y la evolución clínica de los tumores, ayudándonos a individualizar los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Lazo PA. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Br J Cancer* 1999;80(12):2008-18.
- 2 Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based on data from 10022 cases. *Br J Med* 1988;296:386-91.
- 3 Dattoli MJ, Gretz HF III, Beller U. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:41-7.
- 4 Rutledge FN, Mitchell MF, Nunsell S. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol* 1992;44:123-30.
- 5 Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, Hollema H, Ten Hoor KA, Krans M, et al. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990;39(2):186-94.
- 6 Scambia G, Benedetti-Panici P, Foti E, Amoroso M, Salerno G, Ferrandina G, et al. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2309-16.
- 7 Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Kenter GG, Korse CM, Hart AA, Trimbos JB, et al. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995;76(5):807-13.
- 8 Ngan HY, Cheung AN, Lauder IJ, Wong LC, Ma HK. Prognostic significance of serum tumor markers in carcinoma of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17(6):512-7.
- 9 Rotman M, John M, Boyce J. Prognostic factors in cervical carcinoma: implications in staging and management. *Cancer* 1981;48:560-7.
- 10 Álvarez RD, Soong SJ, Kinney WK. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;35:130-5.
- 11 Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1996;62:139-47.
- 12 Toita T, Nakano M, Higashi M. Prognostic value of cervical size and pelvic lymph node status assessed by computed tomography for patients with uterine cervical cancer treated by radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:843-9.
- 13 Fletcher GH. *Textbook of radiotherapy*, 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1980. p. 720-73, 812-28.
- 14 Eifel PJ, Morris M, Wharton JT. The influence of tumour size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:9-16.
- 15 Dubben HH, Thames HD, Beck-Bornholdt HP. Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998;47(2):167-74.
- 16 Reagan JW, Fu YS. Histologic types and prognosis of cancers of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1015-20.
- 17 Swan DS, Roddick JW. A clinical-pathological correlation of cell type classification for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:666-70.
- 18 Randall ME, Constable WC, Hahn SS. Results of radiotherapeutic management of carcinoma of the cervix with emphasis on the influence of histologic classification. *Cancer* 1988;62:48-53.
- 19 Goellner JR. Carcinoma of the cervix: clinicopathologic correlation of 196 cases. *Am J Clin Pathol* 1976;66:775-85.
- 20 Crissman JD, Budhreja M, Aron BS. Histopathologic prognostic factors in stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:97-103.
- 21 Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgical vs radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
- 22 Tanaka Y, Sawada S, Murata R. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol* 1984;23:455-9.
- 23 Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol* 1990;39:175-80.
- 24 Delgado G, Bundy B, Zaino R. 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.
- 25 Landoni F, Bocciarelli L, Perego P. Cancer of the cervix, FIGO stages IB and IIA: patterns of local growth and paracervical extension. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:329-34.
- 26 Ogino I, Okamoto N, Andoh K, Kitamura T, Okajima H, Matsubara S. Analysis of prognostic factors in stage IIB, IVA cervical carcinoma treated with radiation therapy: value of computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1071-7.
- 27 Prempre T, Patanaphan V, Sewchand W. The influence of patients age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983;51:1764-71.