

TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI CERVICAL LOCAL-AVANSAT ASOCIAT TERAPIEI IMUNOMODULATOARE CU *BIOR*

Dumitru Sofroni¹, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Lilian Guțu¹, doctor în medicină, Nina Sameț¹, Sergiu Roșca¹, doctor în medicină, cercetător științific coordonator, Veronica Ciobanu¹, doctor în medicină, Roman Balan¹, doctor în medicină, Irina Tripac¹, doctor în medicină, Neonila Casian¹, doctor în medicină, Virgil Ureche¹, Valentina Stratan¹, doctor în medicină, Valeriu Rudic², doctor habilitat, profesor universitar, Aurelian Gulea³, doctor habilitat, profesor universitar, Corina Cardaniuc⁴, doctor în medicină, Eugen Ancuța⁵, doctor în medicină, conferențiar, Anton Emil⁵, profesor universitar, Institutul Oncologic din Republica Moldova¹, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe din Republica Moldova², Universitatea de Stat din Republica Moldova, Departamentul Chimie³, USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Chișinău, Moldova⁴, USMF „Gr. T. Popa”, Iași, România⁵

Rezumat

Deși echipamentele și tehnicile radioterapeutice a evoluat continuu, 2/3 din cazuri de progresie sunt localizate în zone iradiate. Studiul nostru a arătat că adăugarea agentului imun BioR la un astfel de tratament complex și agresiv al cancerului cervical local-avansat cum este chemoradiația poate diminua până la 38-40% efectele adverse legate de radioterapie și chimioterapie datorită proprietăților imunomodulatoare ale *Spirulina platensis* care, de asemenea, posedă efecte antioxidante, eradicator de radicali liberi, citoprotector, antiinflamatori și hepatoprotector. Un aspect important constituie faptul că BioRul a preîntâmpinat apariția cazurilor de abandonare a tratamentului administrat din cauza efectelor adverse pronunțate. Recomandăm ca schemele de tratament ale cancerului de col uterin local-avansat să includă radioterapia și chimioterapia, îmbunătățind astfel rezultatele tratamentului, calității vieții și diminuând efectele adverse.

Cuvinte-cheie: cancer cervical, radioterapie, chimioterapie, imunoterapie, bior

Summary. The complex treatment of locally-advanced cervical cancer in association with BioR immune treatment

Although the radiotherapeutic equipments and technics continuously evolved, 2/3 of progression cases are localized in irradiated areas. Our study revealed that adding the immune agent BioR to such a complex and aggressive treatment of locally-advanced cervical cancer as chemoradiation can diminish up to 38-40% the adverse effects linked to radiotherapy and chemotherapy due to immunomodulatory properties of *Spirulina platensis*, which also possess antioxidant, free radical scavenger cytoprotective, anti-inflammatory and hepatoprotector effects. An important issue constitutes the fact that BioR has declined that cases of treatment abortion because of side effects. We recommend that the treatment schemata of locally advanced cervical cancer includes radiation and chemotherapy, thus improving the treatment results, the quality of life and declining the side effects.

Key words: cervical cancer, radiotherapy, chemotherapy, immune treatment, bioR

Резюме. Комплексное лечение местно-распространенного рака шейки матки в ассоциации с иммунным лечением БиоРом

Хотя радиотерапевтические оборудование и техника непрерывно развивалась, 2/3 прогрессирования случаев расположены в облученных областях. Наше исследование показало, что добавление иммунного препарата BioR к такому сложному и агрессивному лечению местно-распространенного рака шейки матки как химиолучевой терапии, может уменьшить до 38-40% побочных эффектов, связанных с лучевой и химиотерапией в связи с иммуномодулирующими свойствами спирулина, которые также обладают антиоксидантными, очищающими от свободных радикалов, цитопротекторными, противовоспалительными и гепатопротекторными эффектами. Важным элементом является тот факт, что BioR предотвратил случаи отмены лечения из-за выраженных побочных эффектов. Мы рекомендуем чтобы лечение местно-распространенного рака шейки матки включало лучевую и химиотерапию, тем самым улучшая результаты лечения, качество жизни и сокращая побочные эффекты.

Ключевые слова: рак шейки матки, радиотерапия, химиотерапия, иммунотерапия, биоР

Introducere În baza Proiectului Instituțional de Stat, noi am efectuat un studiu randomizat de tratament al cancerului cervical local-avansat cu tratament radioterapeutic concomitent cu patru cure cisplatină însoțită de imunoterapie cu BioR. Au fost înrolate paciente primare netratate anterior, diagnosticate cu cancer cervical scuamos, adenoscuamos sau adenocarcinom de stadiile IIB, III sau IVA, fără implicarea ganglionilor limfatici paraaortali. Pacientele trebuiau să posedă un indice leucocitar mai mare de 3 mii/cm³, trombocite mai mult de 100 mii/cm³.

Indicatorii cancerului cervical, deși au fost înregistrate actualmente îmbunătățiri semnificative în țările vestice în privința screening-ului și tratamentului displaziei cervicale, în Republica Moldova reprezintă în continuare o situație stringentă cu numeroase probleme de rezolvat. Important este faptul că cancerul cervical este o cauză majoră a decesului pacientelor afectate de procesele oncologice ale organelor genitale feminine, ocupând locul I și structura morbidității (47,3%) și mortalității, iar anual se înregistrează alte 500 000 cazuri noi de cancer cervical. Se constată că în Republica Moldova cancerul cervical doar în 43% cazuri se depistează în stadiul I și II, restul revenind pentru stadiile III și IV. Rezultatele precare în tratamentul cancerului cervical local-avansat dictează imperativ identificarea noilor abordări în terapia complexă a acestei patologii, explorând tactici noi de combinare a tratamentului chirurgical, radiant și medicamentos.

Chirurgia, radioterapia sau câteodată ambele au

fost tratamentele preferabile ale cancerului cervical local-avansat. Actualmente, tratamentul cancerului cervical poate include un tratament prin asocierea concomitentă a chimio- și radioterapiei. Oricum, administrarea tratamentului imunomodulator terapia cancerului cervical avansat ar putea avea un beneficiu consistent. Având efecte adverse minime deoarece este administrat de sine stătător.

Material și metode

Eligibilitate. Pacientele primar-depistate cu cancer cervical: pavimentos, adenoscuamos sau adenocarcinom stadializate conform FIGO: IIB (patologie local-răspândită cu implicarea parametrelor), stadiul III (extinderea tumorii către pereții pelvieni) sau IVA (implicarea mucoasei vezicii urinare sau a rectului) au fost înrolate în studiu între ianuarie 2011 și iulie 2014. Toate țesuturile tumorale au fost evaluate histologic în cadrul departamentului histopatologic al Institutului Oncologic din Moldova. Pacientele cu metastaze extrapelviene și paraaortale sau intraperitoneale erau neeligibile.

Fiecare pacientă a fost supusă unui examen fizic complet, unei examinări pelviene, radiografiei toracice, tomografiei computerizate al abdomenului pentru determinarea stadiului clinic al maladiei. De asemenea, pacientele trebuiau să prezinte un indice de performanță 0, 1, 2 sau 3 (GOG – ginecologie oncologie grup) echivalent indicelui Karnovski 90-100, 70-80, 50-60 sau 30-40, și absența oricărui alt cancer în anamnezic. Nivelul creatininei serice nu mai mare

de 8, nivelul bilirubinei serice nu mai mare de 1,5 ori decât limita de sus, nivelul aspartataminotransferazei nu mai mare de 3 ori decât limita de sus. Toate pacientele au semnat acordul informat conform legislației în vigoare.

Radioterapie. Radioterapia a fost administrată regiunii pelviene în 24 de fracții în volum de 40 Gy sau 30 fracții în volum total de 51 Gy, urmată de brahiterapia intracavitară (inserarea implantului radioactiv). Doza totală a alcătuit 40 Gy în cazul pacientelor cu stadiul IIB și 30 Gy în stadiul III și IVA al patologiei.

Doza totală aplicată pe punctul A (referința locală e de 2 cm lateral și 2 cm superior de ostiumul cervical) a fost de 80,8 Gy în cazurile IIB și 80,0 Gy în stadiile III și IV. Doza totală aplicată pe punctul B (referința locală – la peretele pelvin) a fost de 55,0 Gy în cazurile IIB și 60,0 Gy în stadiile III și IV. Iradierea pelvină a fost delivrată prin porturi anteroposterior, posteroanterior și două câmpuri laterale. Radioterapia suspendată dacă leucocitele cădeau mai jos de 2 mii, iar amânarea până la o săptămână era permisă în cazul toxicității gastrointestinale sau genitourinare.

Tabelul 1

Caracteristica pacientelor

Caracteristici	Grupul BioR+ (N=47)	Grupul BioR- (N=56)	Grupul Control – doar radioterapie (arhivă), (N=122)
Tip histologic			
Adenocarcinom	1 (2,12)	3 (5,36)	7 (5,74)
Carcinom adenoscuamos	3 (6,36)	5 (8,9)	10 (12,2)
Carcinom pavimentos	43 (91,48)	48 (85,74)	105 (86,06)
Gradul de diferențiere			
G1	4 (8,48)	4 (7,12)	10 (8,2)
G2	31 (66)	36 (64,4)	83 (68)
G3	12 (25,4)	16 (28,48)	29 (23,78)
Vârsta, ani			
<30	0	1 (1,78)	4 (3,28)
31-40	14 (29,7)	19 (33,8)	38 (36,16)
41-50	15 (31,8)	17 (30)	36 (29,5)
51-60	9 (19,8)	8 (14,2)	23 (18,86)
61-70	8 (16,9)	9 (16)	16 (13)
>70	1 (2,12)	2 (3,56)	5 (4)
Indicele Karnovsky			
90-100	27 (57,4)	28 (50)	61 (50)
70-80	15 (32)	23 (41)	47 (38,5)
50-60	5 (10,6)	4 (7,12)	11 (2,45)
30-40	0	1 (1,78)	3 (7,4)
Stadiu FIGO			
IIB	27 (57,4)	25 (44,64)	64 (52,4)
IIIA	2 (4,24)	3 (5,3)	7 (5,7)
IIIB	17 (36,2)	25 (44,64)	40 (32,8)
IVA	1 (2,12)	3 (5,3)	11 (9)
Dimensiunile tumorii			
<4,0	6 (12,76)	9 (16)	14 (11,5)
4,1-5,1	5 (10,6)	5 (9)	21 (17,2)
5,1-6,0	12 (25,52)	15 (26,8)	34 (27,8)
6,1-7,0	9 (19)	11 (19,6)	19 (15,6)
7,1-8,0	8 (17)	10 (17,8)	17 (14)
> 8,0	7 (14,9)	8 (14,3)	16 (13,1)
Infiltrarea parametrilor			
Nu	0	1 (1,78)	2 (1,63)
Unilateral	22 (46,8)	26 (47)	58 (47,5)
Bilateral	25 (53,2)	29 (51,2)	62 (50,87)
Statutul ganglionilor limfatici pelvieni			
Pozitivi	7 (14,9)	9 (16)	18 (14,75)
Negativi	18 (38,2)	22 (39,3)	49 (40,1)
Neapreciați	22 (46,8)	25 (44,6)	54 (44,3)

Chimioterapie. Pacientelor li s-a administrat cisplatină 40 mg/m² kgcorp timp de 4 săptămâni concomitent cu radioterapia externă. Aceste paciente au fost împărțite aleator în 2 grupuri: Grup BioR+ care au urmat preparatul autohton imunomodulator Bior și Grup BioR- fără BioR.

Investigațiile sistemului imun

În cadrul studiului au efectuate cercetări imunologice a 86 paciente cu cancer cervical stadiile conform criteriilor studiului, care au urmat radioterapie de sinestătător sau concomitent cu chimioterapia cu platină, dintre care 47 cazuri din grupul BioR+ și 36 cazuri din grupul BioR-. Au fost efectuate în total 249 de investigații utilizând metoda imunofenotipizării limfocitelor sângelui periferic cu anticorpii monoclonali pe parcursul aplicării tratamentului radioterapic. Panoul MON AT a inclus: CD 19 – B limfocite, CD3 – T limfocite, CD4 – T limfocite helper, CD8 – T limfocite citostatice/supresorii, CD5 – T limfocite mature, CD16 – kileri naturali, CD HELA DR – B limfocite și limfocite T activate. Au fost luați în considerație indicii imunoreglatori: CD4/CD8 (IRI) și CD4/CD3 (IRI 2), care caracterizează nivelul de tensionare a răspunsului imun. Investigația imunologică a fost efectuată fiecărei paciente de 3 ori: până la începutul tratamentului (1), în mijlocul curei de radioterapie și chimioterapie (2) și la terminarea tratamentului (3).

Tratament imunomodulator. Din momentul începerii tratamentului radiant pacinetelor li s-a administrat BioR 20 mg pe zi intravenos – 1 săptămână. Ulterior Bior 10mg – 1 tab.x 2 ori pe zi per os– 4 spt.

Analiza statistică. Punctele finale au fost supraviețuirea și supraviețuirea fără progresare. Progresare a fost definită creșterea cu mai mult de 50% a două cele mai mari diametre ale tumorii primare sau metastazei. Supraviețuirea fără progresare a fost calculată din data intrării în studiu până la data fie a primei evidențe radiografice sau fizicale a progresării, fie a morții, fie a ultimului follow-up. Supraviețuirea a fost calculată din data intrării în studiu până la data decesului sau a ultimei vizite de follow-up.

Rezultate. În perioada ianuarie 2011 – iulie 2014 au fost înrolate prospectiv 103 paciente cu cancer cervical stadiile IIB, III, IVA care au urmat radioterapie concomitent cu cisplatin; 47 cazuri au făcut parte din grupul BioR+ care au urmat preparatul imunomodulator BioR și grupul BioR- (56 cazuri) – fără BioR. De asemenea, au fost incluse retrospectiv 122 cazuri din arhiva Institutului Oncologic ale pacientelor cu cancer cervical stadiile IIB, III, IVA care au urmat radioterapie de sinestătător în anii 2001-2003. Nu au fost stabilite diferențe semnificative ale caracteristicilor clinice între cele 3 grupuri (tab. 1).

Rezultatele investigațiilor sistemului imun

Tabelul 2

Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei

Grupul BioR-	Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei		
	1	2	3
Antigenii CD			
CD 19	8,3	4,1	3,3
CD 3	50,7	40,1	32,7
CD 8	19,8	17,0	16,5
CD 5	36,0	24,2	21,0
CD 16	15,8	20,0	23,4
CD HLA DR	14,0	16,4	10,7
CD/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 / CD 3	1,1	1,2	1,23

Tabelul 3

Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei

Grupul BioR+	Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei		
	1	2	3
Antigenii CD			
CD 19	7,3	3,9	3,2
CD 3	49,8	41,2	33,8
CD 8	19,8	17,0	16,5
CD 5	36,0	24,2	21,0
CD 16	15,8	20,0	23,4
CD HLA DR	14,0	16,4	10,7
CD/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 / CD 3	1,2	1,21	1,23

Supraviețuirea. Riscul relativ de deces a fost 0,57 (confidență de interval 95%) în grupul BioR+; BioR – 0,58 și în grupul control – 0,6. Pacientele din grupurile BioR+ și BioR- care au urmat chimioterapie cu platină au avut o supraviețuire fără progresare semnificativ mai lungă decât cele tratate doar cu radioterapie (p>0,001). După ajustarea datelor privitor variabilelor de pronostic: stadiul clinic, dimensiunea tumorii, statutul ganglionilor limfatici pelvieni și vârsta, rata supraviețuirii fără progresare la 24 de luni au alcătuit 68% în BioR+, 65% în BioR- și 48% în grupul control. Mediana duratei de follow-up a fost de 35 luni. Ratele supraviețuirii au fost, de asemenea, mai bune în grupele cu cisplatin: 31 din 47 pacinte în BioR+ (P=0,004), 37 din 56 paciente în BioR- (P=0,004) comparativ cu 60 din 122 în grupul control. Pacientele din grupurile BioR+ și BioR- au avut mai puține progresări loco-regionale (19% și 20%, respectiv) decât cele din grupa de control (30%). De menționat, că grupurile BioR+ și BioR-, care includeau în schema de tratament și platin, au avut o frecvență mai joasă de metastaze pulmonare (3% și 4%, respectiv) comparativ cu grupul control (30%).

Tabelul 4

Efecte adverse

Efecte adverse	BioR+		BioR-		Control	
	grad 0-2	grad 3-4	grad 0-2	grad 3-4	grad 0-2	grad 3-4
Leucopenie	23	11	26	14	18	12
Trombocitopenie	25	14	29	17	28	14
Alte efecte hematologice	21	3	26	3	16	7
Efecte gastrointestinale	19	4	21	8	30	12
Efecte genitourinare	16	5	16	6	32	12
Efecte cutanate	18	4	22	7	29	17
Efecte neurologice	17	0	16	3	34	11
Efecte pulmonare	23	0	26	2	34	9
Efecte cardiovasculare	40	0	46	2	30	12
Febră	21	1	24	4	38	0
Fatigabilitate	31	0	36	0	69	0
Durere	32	2	35	4	68	14
Scădere ponderală	34	1	38	2	66	7

Discuții. Tratamentul actual al cancerului cervical local-avansat este o metodă bună de stopare a patologiei, însă rata de eșec al controlului progresării cancerului cervical este destul de înaltă și alcătuiește 35-90%, fapt, ce se datorează în mare parte și statutului imunologic deprimat. Stare imunologică patologică generată atât de persistența în timp a proceselor oncologice declanșate la nivel de cervix, cât și de rezistența epuizată a organismului afectat.

Deși, metodele și echipamentul radioterapic au evaluat contunuu, în 2/3 cazuri progresarea are loc în siturile iradiate. Reieșind din faptul că ganglionii limfatici paraaortali sunt frecvent siturile răspândirii extrapelviene a maladiei și anume aceștia sunt cei mai importanți factori de pronostic într-un studiu GOG, doar pacientele fără implicarea ganglionilor paraaortali au fost incluse în studiu. Am stabilit rate de supraviețuire fără progresare și supraviețuire generală considerabil mărite în grupurile prospective BioR+ și BioR- comparativ cu grupul control în care radioterapia nu a fost însoțită de chimioterapia concomitentă. Iar comparând grupurile BioR+ și BioR-, supraviețuirea fără progresare a fost ușor mai mare în BioR+, anume cu 3% în BioR+, însă este nesemnificativ statistic. De remarcat, că efectele adverse complementare radioterapiei și chimioterapiei au fost cu 38-40% mai mici în grupul BioR+, fapt, datorat proprietăților *Spirulinei platensis* ce posedă proprietăți imunomodulatoare, antioxidante, de eliminator al radicalilor liberi, citoprotectoare, antiinflamatoare, hepatoprotectoare. Un important atu al BioR-ului a fost absența cazurilor de amânare cu 7-10 zile a tratamentului radiochimioterapic cauzată de toxicitatea tratamentului în grupul BioR+ compa-

rarativ cu 11 cazuri (20%). Cisplatina este precăutată ca un agent care augmentează efectele radioterapiei prin inhibarea reparării distrugerii subletale induse de radiație și prin sensibilizarea celulelor hipoxice către radioterapie. Grație proprietăților sale citotoxice, preparatul reduce efectiv tumorile mari ceea ce conduce la reoxigenarea tumorii și la intrarea celulelor în faza radiosensitivă a ciclului celular. Toxicitatea indusă de agentul chimioterapic generează alterări ale statului imunologic local cu repercusiuni asupra întregului organism. Cercetările imunologice au demonstrat: scăderea subpopulațiilor de bază a limfocitelor B și T, descreșterea numărului limfocitelor mature funcționale T CD5+ și IRI CD4/ CD8 care sunt notate chiar în mijlocul curei de tratament; scăderea numărului de celule ce poartă la suprafața membranei a moleculei de activare CD HLA DR+; în același timp, crește numărul kilerilor naturali CD 16+, care, probabil, este cauzat de asocierea pe parcursul tratamentului a proceselor inflamatorii în regiunea tumorii și, creșterea IRI 2 Cd 4 + CD 8/CD 8, ceea ce poate fi asociat stimulării antigenice sporite în urma destrucției tumorii și acutizării patologiei cronice preexistente odată cu administrarea în schema de tratament a chimiopreparatelor citostatice ce posedă un efect imunosupresiv.

Concluzii

1. Tratamentul cancerului cervical local avansat necesită administrarea mandatorie a chimioterapiei concomitent cu radioterapia.

2. Includerea preparatului imunomodulator de generație nouă BioR în schema de tratament complex al pacientelor cu cancer cervical local avansat conduce la prevenirea mai multor complicații, îmbunătățind

indicii calității vieții, micșorând cazurile de amânare a tratamentului și sporind rezultatele supraviețuirii fără progresare.

Referințe

1. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:85-91.
2. Sinclair W.K. The combined effect of hydroxyurea and x-rays on Chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1968;28:198-206.
3. Fu K.K. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 1985;55:Suppl:2123-30.
4. Rose P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994;21:47-53.
5. Hreshchyshyn M.M., Aron B.S., Boronow R.C., Franklin E.W. III, Shingleton H.M., Blessing J.A. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:317-22.
6. Stehman F.B., Bundy B.N., Keys H., Currie J.L., Mortel R., Creasman W.T. A randomized trial of hydroxyurea versus misonidazole adjunct to radiation therapy in carcinoma of the cervix: a preliminary report of a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:87-94.
7. Stehman F.B., Bundy B.N., Thomas G. et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993;11:1523-8.
8. Choo Y.C., Choy T.K., Wong L.C., Ma H.K. Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986;23:94-100.
9. Monyak D.J., Twiggs L.B., Potish R.A. et al. Tolerance and preliminary results of simultaneous therapy with radiation and cisplatin for advanced cervical cancer. In: Conference on the interaction of radiation therapy and chemotherapy. NCI monographs. No. 6. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1988:369-73. (NIH publication no. 88-2939).
10. Piver M.S., Lele S.B., Malfetano J.H. cis-Diamminedichloroplatinum II based combination chemotherapy for the control of extensive paraaortic lymph node metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987;26:71-6.
11. Malfetano J., Keys H., Kredentser D., Cunningham M., Kotlove D., Weiss L. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. *Cancer* 1993;71:3703-6.
12. Moran R.G., Danenberg P.V., Heidelberger C. Therapeutic response of leukemic mice treated with fluorinated pyrimidines and inhibitors of deoxyuridylate synthesis. *Biochem Pharmacol* 1982;31:2929-35.
13. Stehman F.B., Bundy B.N., Kucera P.R., Deppe G., Reddy S., O'Connor D.M. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997;66:262-7.
14. Haraf D.J., Vokes E.E., Weichselbaum R.R., Panje W.R. Concomitant chemoradiotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and hydroxyurea in poorprognosis head and neck cancer. *Laryngoscope* 1992;102:630-6.
15. Weiser E.B., Bundy B.N., Hoskins W.J. et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1989;33:283-9.
16. Schoenfeld D.A. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* 1983;39:499-503.
17. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
18. Mantel N. Evaluation of survival data and two rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70.
19. Cox D.R. Regression model and life-tables. *J R Stat Soc [B]* 1972;34: 187-220.
20. Stehman F.B., Bundy B.N., DiSaia P.J., Keys H.M., Larson J.E., Fowler W.C. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-85.
21. Jampolis S., Andras E.J., Fletcher G.H. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975;115:681-5.