

Qual a importância do número de linfonodos pélvicos dissecados para o estadiamento locorregional do câncer de colo uterino?

How important is the number of pelvic lymph node retrieved to locorregional staging of cervix cancer?

Thales Paulo Batista^{1,2}, Artur Lício Rocha Bezerra¹, Mário Rino Martins², Vandrê Cabral Gomes Carneiro^{1,2}

RESUMO

Objetivo: Avaliar a importância do número de linfonodos pélvicos dissecados para o estadiamento locorregional de pacientes portadoras de câncer do colo uterino com estadiamento FIGO IA2 a IB2, submetidas a tratamento cirúrgico radical. **Métodos:** Estudo de corte transversal incluindo pacientes submetidas à histerectomia radical tipo II de Piver e linfadenectomia pélvica, em dois centros pernambucanos, entre janeiro de 2001 e dezembro de 2008. Utilizou-se análise da área sob curva ROC como medida-resumo do desempenho do número de linfonodos dissecados para a predição do acometimento metastático linfonodal pélvico. Adicionalmente, também se avaliou a relação entre essas variáveis, usando a regressão logística e o teste exato de Fisher. **Resultados:** A avaliação anatomopatológica incluiu 662 linfonodos dissecados (mediana=9, $q_{25}=6 - q_{75}=13$) de 69 pacientes. A avaliação da área sob curvas ROC revelou AUC=0,642 para a predição do estadiamento linfonodal pélvico pelo número de linfonodos dissecados. AUCs de 0,605 e 0,526 foram observadas quando se classificaram as pacientes, utilizando-se 10 e 15 linfonodos como pontos de corte, respectivamente. Por regressão logística, evidenciou-se *odds-ratio* de 0,912 (IC95%=0,805-1,032; $p=0,125$). A dissecação de ≥ 10 ou ≥ 15 linfonodos não se associou ao achado anatomopatológico de comprometimento metastático dos linfonodos pelo teste de Fisher ($p=0,224$ e $p=0,699$, respectivamente). **Conclusão:** O número de linfonodos dissecados não se correlacionou com comprometimento metastático linfonodal pélvico nessa casuística, o que sugere que a dissecação de um maior número de linfonodos não incrementa o estadiamento locorregional do câncer de colo uterino.

Descritores: Neoplasias do colo do útero/cirurgia; Metástase linfática; Excisão de linfonodo

ABSTRACT

Objective: To explore how important is the number of pelvic lymph nodes dissected for the nodal staging in FIGO IA2-IB2 cervical cancer,

submitted to radical surgical treatment. **Methods:** A cross-sectional study was carried out on patients who underwent Piver class II radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, in two centers in the state of Pernambuco, from January, 2001 to December, 2008. The analysis of the area under the ROC curve was adopted as a summary-measure of discriminatory power of the number of nodes dissected in predicting the pelvic nodal status. Additionally, we also confirm our findings using logistic regression and the Fisher's exact test. **Results:** The postoperative pathological study included 662 pelvic lymph nodes dissected (median per-patient=9, $q_{25}=6 - q_{75}=13$) from 69 patients. The ROC curve analysis revealed AUC=0.642, for the discriminatory value of the number of nodes dissected in predicting the pelvic nodal status. Similar findings were found after categorization using 10 and 15 lymph nodes as cut-offs (AUC=0.605 and 0.526, respectively). Logistic regression revealed odds ratio of 0.912 (95%CI=0.805-1.032; $p=0.125$) for the predictive value of the number of nodes dissected, and a number of nodes ≥ 10 or ≥ 15 lymph nodes was not significantly associated with the nodal status by the Fischer's exact test ($p=0.224$ and $p=0.699$, respectively). **Conclusion:** The number of pelvic lymph nodes dissected did not correlate with pelvic lymph node metastatic involvement. This study suggests that dissection of a greater number of lymph nodes does not increase locoregional nodal staging in cervical cancer.

Keywords: Uterine cervical neoplasms/surgery; Lymphatic metastasis; Lymph node excision

INTRODUÇÃO

As metástases em linfonodos são um dos mais importantes fatores prognósticos do câncer de colo do útero⁽¹⁾. Assim, para elucidar o acometimento linfonodal e o padrão de propagação linfática do tumor⁽²⁾, a linfadenectomia pélvica sistemática é incorporada como parte

Trabalho realizado no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

² Hospital de Câncer de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Autor correspondente: Thales Paulo Batista – Faculdade Pernambucana de Saúde, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Departamento de Cirurgia/Oncologia, Rua dos Coelhos, 300-Boa Vista – CEP: 50070-550-Recife, PE, Brasil – Tel.:(81) 2122-5688 – Fax: (81) 2122-4100 – E-mail: t.paulo@bol.com.br

Data de submissão: 9/4/2013 – Data de aceite: 6/11/2013

Conflitos de interesse: não há.

integrante dos procedimentos cirúrgicos recomendados para o tratamento de carcinomas cervicais na fase inicial⁽³⁾. No entanto, ainda não está claro se as pacientes com câncer de colo do útero se beneficiariam com a dissecação sistemática de linfonodos.

Supõe-se que a linfadenectomia radical, representada pelo número de linfonodos dissecados, proporcione certo benefício terapêutico para as pacientes com câncer de colo uterino operável e que um maior número de linfonodos pélvicos dissecados (NLPD) seja aparentemente a maneira mais adequada de melhorar o estadiamento linfonodal nessas pacientes. No entanto, a fim de reduzir a morbidade relacionada ao tratamento, foram propostas abordagens cirúrgicas mais individualizadas e conservadoras para a avaliação do acometimento linfonodal. Uma vez que esses métodos incluem o exame de um menor número de linfonodos, analisamos o valor clínico do NLPD para o estadiamento linfonodal no câncer de colo uterino usando nossos dados, coletados no Nordeste do Brasil.

OBJETIVO

Analisar a importância do número de linfonodos pélvicos dissecados para o estadiamento linfonodal em pacientes com câncer do colo uterino IA2 a IB2.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal em mulheres recentemente diagnosticadas com estágio I do câncer do colo uterino, que se submeteram à histerectomia radical e à dissecação de linfonodos pélvicos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) e no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2008. Limitamos nossa análise a pacientes adultas (≥ 18 anos) com dados completos em seus registros médicos. As pacientes com estadiamento IA1 foram excluídas por seu baixo índice de metástases linfonodais⁽⁴⁾, assim como as pacientes que se submeteram à radioterapia neoadjuvante ou à quimioirradiação, para as quais se espera um menor número de linfonodos examinados. História prévia de câncer também foi considerada critério de exclusão para este estudo. Este protocolo de estudo foi analisado pelo nosso Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 0045.0.447.000-10).

As características no início do estudo, incluindo o acometimento linfonodal (linfonodos metastáticos ou linfonodos não acometidos) e o NLPD, foram retrospectivamente avaliados de acordo com o exame histopatológico pós-operatório da histerectomia e da

linfadenectomia pélvica. O valor prognóstico do NLPD na previsão do acometimento linfonodal (linfonodos metastáticos ou linfonodos não acometidos) foi avaliado por meio de regressão logística e análise de curva ROC (sigla do inglês *receiver operating characteristic*). A regressão logística foi aplicada como *odds ratio* (OR) e IC95%. A estatística-c, equivalente à área sob a curva (AUC, sigla do inglês *area under the curve*), foi adotada para determinar o poder discriminatório global do NLPD na predição do acometimento linfonodal. O NLPD foi explorado como variável contínua e categórica. Nessa última análise, o NLPD foi categorizado de acordo com pontos de corte clinicamente relevantes, conforme descrito para um estadiamento anatomopatológico TNM adequado (10 linfonodos)⁽⁵⁾, ou quando significativamente associado a uma maior sobrevivência, de acordo com Rossi et al.⁽⁶⁾ (15 linfonodos). Além disso, também aplicamos testes χ^2 (ou seja, a correção de Yates ou teste exato de Fisher, conforme apropriado), para verificar a associação entre o NLPD categorizado e o acometimento linfonodal. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico MedCalc 12.4 (*MedCalc Software*, Mariakerke, Bélgica), e todas as análises consideraram o valor de p bicaudal de 0,05 como estatisticamente significativo.

A mesma equipe cirúrgica realizou todos os procedimentos usando o padrão classe II de histerectomia radical⁽⁷⁾ e linfadenectomia pélvica sem linfadenectomia para-aórtica. A radioterapia foi geralmente realizada como terapia adjuvante. Essa abordagem incluiu radioterapia pélvica externa (dose total variando de 45 a 50Gy; 180cGy/dia) e braquiterapia vaginal de alta taxa de dose (dose total de 15 Gy). A quimioirradiação adjuvante incluiu quimioterapia concomitante à base de platina. A quimioterapia à base de platina ou taxano foi aplicada com intenção paliativa, conforme apropriado.

RESULTADOS

Noventa e nove pacientes com câncer do colo uterino em estágio inicial foram inicialmente selecionadas após tratamento cirúrgico em nossos centros (HCP=79% e IMIP=21%) com diagnóstico de malignidade confirmado histologicamente por biópsia pré-operatória ou conização do colo uterino, e somente carcinoma espinocelular e adenocarcinoma foram encontrados como tipos histológicos dessa amostra de pacientes. Onze pacientes foram excluídas da nossa análise por dados incompletos. Também excluímos dez pacientes com estadiamento IA1, bem como nove pacientes que se submeteram à radioterapia neoadjuvante (n=7) ou quimio-

irradiação (n=2). A mediana de idade e de gestações das pacientes elegíveis foram 44 anos ($q_{25}=36 - q_{75}=52$) e 4 ($q_{25}=2 - q_{75}=6$), respectivamente. Dentre essas pacientes restantes, 26 (37,7%) foram submetidas somente à cirurgia, e 43 receberam algum tratamento adjuvante (62,3%). Foi realizada radioterapia adjuvante devido a margens vaginais comprometidas (n=3), linfonodos metastáticos (n=13), câncer de colo uterino pouco diferenciado/adenocarcinoma endometrial síncrono (n=1), ou tamanho do tumor >4cm (n=26). Três pacientes (4,3%) receberam quimioterapia adjuvante (quimioirradiação) concomitante devido a um adenocarcinoma endometrial não suspeitado e diagnosticado ao exame patológico pós-operatório (n=1), ou por múltiplas metástases em linfonodos pélvicos (n=2).

O resumo das características basais, de acordo com os exames anatomopatológicos pós-operatórios das 69 pacientes selecionadas para a análise, é apresentado na tabela 1. Esses estudos incluíram 662 linfonodos pélvicos dissecados das cadeias ganglionares íliaca externa, obturadora, interíliaca, parametrial e íliaca comum (mediana =9; $q_{25}=6 - q_{75}=13$). Assim, o NLPD foi ≥ 10 linfonodos em 33 pacientes (47,8 %) e ≥ 15 linfonodos em 13 (18,8 %). Cinquenta e seis (81,2 %) pacientes não tinham linfonodos metastáticos, e apenas um linfonodo metastático foi encontrado na maioria das pacientes com metástases linfonodais (76,9%).

A figura 1 mostra a curva ROC para o poder discriminatório geral do NLPD na previsão do acometimento linfonodal, com a correspondente AUC de 0,642. AUCs de 0,605 e 0,526 foram observadas quando o NLPD foi classificado utilizando-se 10 e 15 linfonodos como pontos de corte, respectivamente (Figura 2). A regressão logística revelou OR=0,912 (IC95%=0,805-1,032; p=0,125) para o valor prognóstico do NLPD na previsão do aco-

metimento linfonodal, e o NLPD ≥ 10 ou ≥ 15 linfonodos não se associou com o achado anatomopatológico de metástase linfonodal pelo teste de Fisher (p=0,224 e p=0,699, respectivamente).

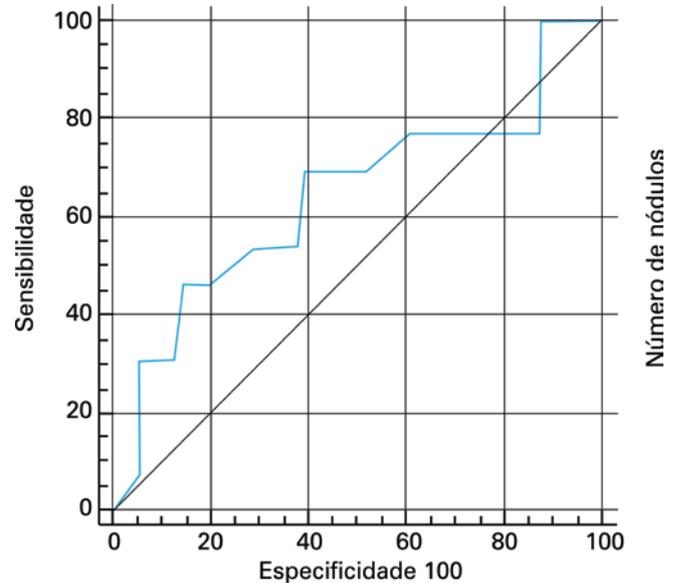


Figura 1. Curva ROC para o poder discriminatório geral do número de linfonodos pélvicos dissecados na previsão do acometimento linfonodal (AUC=0,642)

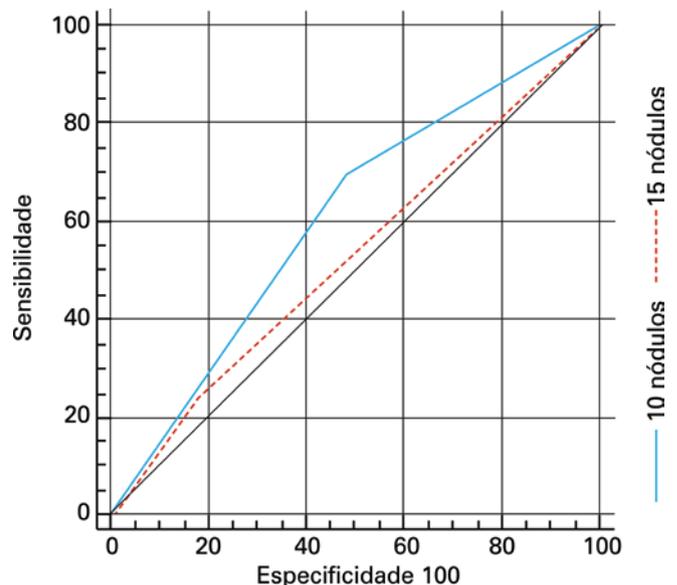


Figura 2. Curva ROC para o valor prognóstico do número de linfonodos pélvicos dissecados após classificação, usando-se 10 e 15 linfonodos, como pontos de corte (AUC=0,605 e 0,526, respectivamente)

Tabela 1. Características iniciais por exame anatomopatológico no pós-operatório

Variáveis	n (%)
Tipo histológico	
Carcinoma espinocelular	52 (75,4)
Adenocarcinoma	17 (24,6)
Grau histológico	
G1	24 (34,8)
G2/3	45 (65,2)
Tamanho do tumor, cm	
<1	24 (34,8)
≥ 1	45 (65,2)
Metástases linfonodais	
Linfonodos sem metástase	56 (81,2)
Linfonodos metastáticos	13 (18,8)

DISCUSSÃO

A linfadenectomia pélvica é realizada por meio da esqueletização dos vasos e da remoção do tecido adiposo que contém linfonodos. A linfadenectomia pélvica sis-

temática geralmente inclui a cadeia ganglionar íliaca externa, obturadora, interilíaca (íliaca interna), parametrial e íliaca comum. O número mediano de linfonodos retirados nesse procedimento padrão difere muito entre os autores, variando de 13 a 48 linfonodos⁽⁸⁻¹²⁾, mas o número mediano de linfonodos examinados por paciente também diminuiu significativamente ao longo dos anos⁽¹³⁾. Por conseguinte, o número médio de linfonodos pélvicos examinados foi relativamente baixo neste estudo.

A incidência de metástases em linfonodos pélvicos em pacientes com câncer de colo do útero com estadiamento IA2-IB2 varia de 3,7% a 21,7%^(9,14-18), dependendo de vários fatores clínicos e patológicos^(2,19). Em nossos dados, foram encontradas metástases linfonodais em 18,8% dos casos e apenas um linfonodo metastático foi encontrado na maioria deles (76,9%). Nossa taxa de metástase linfonodal única foi superior à descrita anteriormente por outros autores, que relataram taxas de 11,2 a 49%^(2,16).

No entanto, como o exame histológico de rotina geralmente é realizado em um número muito limitado de cortes, a incidência de metástases linfonodais histologicamente bem definidas pode ser inferior ao número real⁽²⁰⁾. Assim, Lentz et al.⁽²¹⁾ descobriram que podiam ser identificadas micrometástases em linfonodos histologicamente negativos em até 15% das pacientes com câncer em estágio inicial usando-se métodos imunoistoquímicos, o que se aproxima da taxa de recorrência em pacientes com gânglios negativos. Da mesma forma, Juretzka et al.⁽²²⁾ relataram micrometástases detectáveis por imunoistoquímica em cerca de 8,1% de linfonodos histologicamente negativos. Portanto, como a doença micrometastática representa um fator prognóstico independente para pacientes com câncer de colo uterino⁽²³⁾ e como é aparentemente mais provável que sejam identificadas micrometástases linfonodais nas pacientes com maior número de linfonodos analisados⁽²¹⁾, a linfadenectomia radical tem sido apontada como a melhor forma de otimizar o estadiamento linfonodal de pacientes com câncer de colo do útero.

Por outro lado, apesar de parecer óbvio que um NLPD maior melhora as taxas de detecção de metástases linfonodais, não encontramos uma correlação significativa entre NLPD e acometimento linfonodal usando análise de regressão logística. Do mesmo modo, a estatística-c também foi aplicada para estabelecer o poder discriminatório global do NLPD em prever o acometimento linfonodal. Normalmente, uma AUC entre 0,8 e 0,9 indica excelente precisão diagnóstica, e uma AUC >0,7 deve ser considerada clinicamente útil. No entanto, de acordo com essa abordagem, o NLPD

teve uma má acurácia diagnóstica na previsão do acometimento linfonodal.

Embora nossos resultados possam decorrer de nosso baixo NLPD, o que pode ter minimizado a precisão deste em prever o acometimento linfonodal, nossos achados mostram que a substituição do exame histológico de rotina, incluindo a maior quantidade possível de linfonodos, por uma abordagem mais individualizada, incluindo um pequeno número de linfonodos (ou seja, a biópsia do linfonodo sentinela), não reduz a detecção do acometimento linfonodal no câncer de colo do útero. Apesar do tamanho relativo pequeno de nossa amostra, o principal mérito científico deste estudo foi o de explorar essas importantes questões, utilizando vários métodos estatísticos como a regressão logística e análise estatística-c.

Explorando o padrão de incidência e distribuição de metástases linfonodais em pacientes com estadiamento IB-IIB do câncer de colo do útero, Sakuragi et al.⁽²⁾ ofereceram uma base inicial para a determinação do local da dissecação seletiva de linfonodos e observaram que os linfonodos linfáticos obturadores foram os mais frequentemente envolvidos, podendo ser os linfonodos sentinela dessa doença maligna. Além disso, como as técnicas de imagem têm limitações no diagnóstico microscópico de metástase linfáticas em um ambiente pré-operatório⁽²⁴⁻²⁶⁾, o procedimento do linfonodo sentinela surgiu como uma alternativa à linfadenectomia sistemática no câncer de colo do útero.

A literatura recente corrobora a segurança e a viabilidade da biópsia do linfonodo sentinela em tumores ginecológicos malignos, e sua utilidade para o câncer de colo do útero, em estágio inicial, permanece promissora.⁽²⁷⁾ Essa técnica é um método preciso para a identificação de metástases linfáticas em câncer de colo do útero⁽²⁷⁻³⁰⁾ e, como não era de surpreender, também melhora a detecção de micrometástases⁽²⁸⁾, sendo aparentemente um procedimento mais sensível na detecção de linfonodos pélvicos metastáticos em comparação com a linfadenectomia total⁽³⁰⁾. Não obstante, a parametrectomia e a linfadenectomia ipsilateral continuam a ser componentes importantes do tratamento cirúrgico em casos de falha de mapeamento^(28,29).

CONCLUSÃO

O número de linfonodos pélvicos dissecados não se correlacionou com o fator prognóstico mais importante para pacientes com câncer de colo do útero, ou seja, o acometimento linfonodal, nestes dados coletados no Nordeste do Brasil. Este estudo sugere que a dissecação de um maior número de linfonodos não é eficaz para

umentar o estadiamento linfonodal no câncer de colo do útero em estágio precoce.

REFERENCES

1. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1991;67(11):2776-85.
2. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. 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(7):1547-54.
3. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70(2):209-62.
4. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol*. 1989;33(3):265-72.
5. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. Hoboken: John Wiley & Sons; 2002.
6. Rossi PJ, Horowitz IR, Johnstone PA, Jani AB. Lymphadenectomy for patients with cervical cancer: is it of value? *J Surg Oncol*. 2009;100(5):404-6.
7. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974;44(2):265-72.
8. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999;73(1):106-10.
9. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 1996;62(1):19-24.
10. Lea JS, Sheets EE, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Early-stage cervical adenocarcinoma treated by surgical intent: the role of para-aortic lymph node dissection. *Gynecol Oncol*. 2002;84(2):285-8.
11. Piura B, Rabinovich A, Friger M. Number and distribution of pelvic lymph nodes and effect of surgical pathologic factors on pelvic lymph node status in patients with early-stage cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(5):463-6.
12. Novaković P, Mandić A, Vujkov T, Tesi M, Rajović J, Zivaljević M, et al. Radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma: lymph node metastasis as a prognostic factor. *J Buon*. 2002;7(3):247-50.
13. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(4):411-6.
14. 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(3):390-6.
15. Lee KB, Lee JM, Park CY, Lee KB, Cho HY, Ha SY. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(3):1184-7.
16. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer*. 1990;65(9):1923-7.
17. Havrilesky LJ, Leath CA, Huh W, Calingaert B, Bentley RC, Soper JT, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;93(2):429-34.
18. Bezerra AL, Martins MR, Bezerra SM, Figueiroa JN, Batista TP. Class II radical hysterectomy for stage I-IIA cervix cancer: prognostic factors associated to recurrence and survival in a northeast Brazil experience. *J Surg Oncol*. 2011;104(3):255-9.
19. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1989;35(3):314-20.
20. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2007;12(3):165-75.
21. Lentz SE, Mderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcua CA. Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1204-10.
22. Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol*. 2004;93(1):107-11.
23. Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2):276-81.
24. Boss EA, Barentsz JO, Massuger LF, Boonstra H. The role of MR imaging in invasive cervical carcinoma. *Eur Radiol*. 2000;10(2):256-70.
25. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2003;91(1):59-66.
26. Chou HH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Ma SY, et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):123-8.
27. Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(1):8-12.
28. Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, Park KJ, Murray MP, Chi DS, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):347-52.
29. Darlin L, Persson J, Bossmar T, Lindahl B, Kannisto P, Måsbäck A, et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol*. 2010;117(2):266-9.
30. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dubé V, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):28-32.