

# Evre IB2 Serviks Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtı Belirleyen Faktörler

Nejat ÖZGÜL, Taner TURAN, İltaç KÜÇÜKELÇİ, Gökhan TULUNAY, Nurettin BORAN, Süha ÖZER, İskender KÖG, Mehmet Faruk KÖSE

Ankara Etlik Maternity and Women's Health Teaching and Research Hospital, Gynecologic Oncology Division, Ankara, Turkey

Received 15 December 2007; received in revised form 09 May 2008; accepted 10 May 2008;  
published online 28 August 2008

## Abstract

### The Factors Which is Predict the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IB2 Cervical Cancer

**Objective:** The aim of the study was to determine the outcomes of neoadjuvant chemotherapy and its predicting factors in patients with stage IB2 cervical cancer.

**Materials and Methods:** The data of 36 patients with stage IB2 cervix carcinoma who received neoadjuvant chemotherapy (NACT) were retrospectively reviewed. Chemotherapy protocols were cisplatin/5-fluorouracil, cisplatin/UFT and carboplatin/paclitaxel. After NACT, the patients were re-examined and the patients who had a tumor size less than 40 mm were operated (type III radical hysterectomy) and radiotherapy was given to the others.

**Results:** The mean age of patients was 46.3 years and the mean follow up was 46.5 months. The mean tumor size was 51.4 mm before NACT and 32.7 mm after NACT. While 12 patients (33.3%) had an overall clinical response, complete clinical response was seen in four (11.1%), stable disease was achieved in 22 (61.1%) and progression was seen in two (5.6%). Clinical response was affected by age ( $\leq 45$  vs  $> 45$ ). Tumor size before treatment, histopathology, chemotherapy protocol and the number of chemotherapy course did not have an effect on the observed responses.

**Discussion:** In this study, the success of NACT was noted to be affected by age. Identification of the factors which determine the outcome of this treatment modality improves the effectiveness of NACT.

**Keywords:** IB2 cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada amaç, evre IB2 serviks kanserinde NACT'nin sonuçlarını ve bunu belirleyen faktörleri saptamaktır.

**Materyal ve Metot:** Neoadjuvan kemoterapi (NACT: neoadjuvant chemotherapy) almış evre IB2 serviks kanseri olan 36 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Kemoterapi protokolleri siplatin/5-fluorourasil, siplatin/UFT ve karboplatin/paklitakseldi. NACT sonrası hastalar tekrar muayene edildi ve 40 mm'nin altında tümörü olan hastalar ameliyat edildi (tip III radikal histerektomi), diğerlerine radyoterapi verildi.

**Sonuçlar:** Hastaların ortalama yaşı 46.3'tü ve ortalama takip süresi 46.5 aydı. Ortalama tümör boyutu NACT'den önce 51.4 mm, NACT'den sonra 32.7 mm'ydı. Toplam klinik yanıt 12 hastada (%33.3) elde edilirken, dört hastada (%11.1) tam klinik yanıt, 22 hastada (%61.1) stabil hastalık ve iki hastada (%5.6) progresyon saptandı. Yaş ( $\leq 45$  vs  $> 45$ ) klinik yanıtı belirlemekteydi. Tedavi öncesi tümör boyutu, histopatoloji, kemoterapi protokolü ve kemoterapi kür sayısı yanıtı etkilememekteydi.

**Tartışma:** Bu çalışmada sadece yaşın NACT'nin etkinliğini belirlediği saptandı. Bu tedavi şeklinin başarısını belirleyen faktörlerin bilinmesi NACT'in etkinliğini artıracaktır.

**Anahtar sözcükler:** IB2 servikal kanser, neoadjuvan kemoterapi

**Corresponding Author:** Dr. Taner Turan  
Seyranbağları Seyran Caddesi 52/6, Çankaya 06670 Ankara, Türkiye  
**Phone** : +90 312 322 01 80  
**GSM** : +90 532 793 33 57  
**E-mail** : turantaner@yahoo.com

## Giriş

Serviks kanseri Türkiye’de 2003 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre kadınlarda 10. sırada, jinekolojik kanserler içinde ise 3. sıradadır (1). Gelişmekte olan ülkelerdeyse kadınlarda 2. sıklıkta görülen kanser olup, ölüme en fazla neden olanıdır (2).

Erken evre serviks kanserlerinin tedavisinde radikal histektomiyle (RH) radyoterapinin (RT) etkinliği benzerdir. Her iki tedavi yönteminde 5 yıllık tüm yaşam süresi (OS) %90 civarındadır (3,4). RT’ye eşzamanlı kemoterapinin (KT-RT) eklenmesi yanıt ve yaşam oranlarını iyileştirir. Yapılan bir meta-analizde eşzamanlı KT verilmesinin OS’a olan katkısı %12 olarak gösterildi (5). KT-RT sonuçlarında lokal kontrolün yanında uzak metastazın azaldığının gösterilmesi neoadjuvan kemoterapiyi (NACT) gündeme getirdi.

Teorik olarak NACT’nin amacı tümörü küçültmek, mikro-metastazları yok etmek, tümörü cerrahi uygulanabilir boyuta getirmek ve takiben uygulanacak RH veya RT’yle yaşam süresinde iyileşme sağlanmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda NACT sonrası RT’nin yaşam oranlarına katkısı olmadığı gösterildi (6-9). Buna karşın NACT sonrası RH uygulanmasının OS’u %14 oranında iyileştirdiği saptandı (5). Ancak yakın zamanda Jinekolojik Onkoloji Grubu’nun (Gynecologic Oncology Group [GOG]) yaptığı, NACT ve takiben RH’nin sadece RH ile karşılaştırıldığı çalışmada bu iyileşme gösterilemedi (10).

NACT ile elde edilen klinik başarı çok değişken olup, komplet klinik yanıt %0-50 (toplam klinik cevap %25-95) arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (10-20). Elde edilen oranların bu kadar değişken olmasının nedenleri araştırıldığı evrenin, yaşın, cerrahi patolojik bulguların, kemoterapi protokolünün ve intraselüler değişkenlerin önemli olduğu gösterildi (17,18,21-29). Bu çalışmanın amacı, evre IB2 serviks kanserlerinde NACT’nin etkisini belirleyen prognostik faktörleri saptamaktır.

## Materyal ve Metot

1998-2006 tarihleri arasında evre IB2 serviks kanseri nedeniyle NACT uygulanan 36 hastaya ait tıbbi kayıtlar gözden geçirildi. Hastalar üst abdominal tomografi, pelvik MRG ve gerektiğinde intravenöz piyelogram tetkikleri kullanılıp, genel anestezi altında muayene edilerek FIGO evreleme sistemine göre klinik olarak evrelendirildi. Tümör boyutu genel anestezi altında yapılan muayenede belirlendi ve en büyük çap boyut olarak alındı.

Neoadjuvan kemoterapi protokolü olarak sisplatin/5-fluorourasil (CF), sisplatin/UFT<sup>TM</sup> (CU) ve karboplatin/paklitaksel (CbP) kombinasyonları uygulandı.

**CF Protokolü:** Kemoterapiye 75 mg/m<sup>2</sup>’den ve 1 saatte infüzyonla gidecek şekilde sisplatinle başlandı. Takiben 5

fluorourasil (5-FU) 500 mg/m<sup>2</sup>’den 6 saatte gönderildi. İkinci-5. günler arası 5-FU dozu tekrarlandı. Kemoterapi 28 gün arayla uygulandı.

**CU Protokolü:** Kemoterapiye 75 mg/m<sup>2</sup>’den ve 1 saatte infüzyonla verilecek şekilde sisplatinle başlandı. UFT<sup>TM</sup> (Urasil [224 mg]-tegafur [100 mg] kapsül, Bristol-Myers Squibb) aynı gün başlamak üzere günde bir kapsül 14 gün boyunca oral olarak verildi. Tedavi 21 gün arayla uygulandı.

**CbP Protokolü:** Kemoterapiye 175 mg/m<sup>2</sup> dozunda paklitakselle başlandı. Hesaplanan doz 3 saatte infüzyonla verildi. Takiben AUC=6’dan (maksimum 750 mg) hesaplanan karboplatin 1 saatte infüzyonla gönderildi. Kemoterapi 21 gün arayla uygulandı.

Elde edilen yanıtla göre iki veya üç kür uygulanan NACT’yi takiben hastalar genel anestezi altında yeniden değerlendirildi ve tümör boyutu 40 mm ve altında olanlara tip III radikal histektomi uygulandı, diğerlerine radyoterapi verildi.

Kemoterapi sonrası elde edilen klinik yanıt Dünya Sağlık Örgütü (WHO: World Health Organization) kriterlerine göre değerlendirildi (30). Buna göre tam klinik yanıt (CCR: complete clinical response); klinik olarak gros tümör olmayışı, parsiyel klinik yanıt (PCR: partiel clinical response); tümörün %50’den fazla küçülmüş olması, stabil hastalık (SD: stabile disease); tümör boyutunun %50’den az küçülmesi veya %25’ten az büyümesi, progresif hastalık (PD: progressive disease); tümör boyutunun %25’ten fazla büyümesi veya yeni tümör odaklarının ortaya çıkması olarak tanımlandı. İstatistiksel değerlendirmede CCR+PCR yanıtı, SD+PD yanıtı grubu oluşturdu.

Bu çalışmada yaşın, kemoterapi öncesi tümör boyutunun, hücre tipinin, uygulanan NACT protokolünün ve uygulanan kür sayısının NACT’ye yanıt üzerindeki etkileri incelendi. İstatistiksel değerlendirme Windows XP işletim sistemi altında çalışan SPSS 12.0 programında Anova Table Test ve  $\chi^2$  testi kullanılarak yapıldı,  $p < 0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

Hastaların yaş ortalaması 46.3’tü (29-66, ortanca: 44.5 yıl). Ortanca takip süresi 44 aydı (6-97, ortalama: 46.5 ay). 34 hastada (%94.4) histopatolojik tanı skuamöz hücreli karsinomdu (Tablo 1). NACT öncesi ortanca tümör boyutu 50 mm’ydi (40-70, ortalama: 51.4 mm). Otuz hastaya (%94.4) CF, 4 hastaya (%11.1) CbP ve 2 hastaya (%5.6) CU kombinasyonları verildi. Hastaların 23’üne (%63.9) üç kür, 13’üne (%36.1) iki kür kemoterapi uygulandı.

NACT’yi takiben yapılan kontrolde ortalama tümör boyutunun 32.7 mm’ye düştüğü gözlemlendi (0-70). Çalışmada toplam

**Tablo 1.** Çalışma grubunun karakteristik özellikleri ve cerrahi-patolojik faktörlerin sıklığı

Parametre	Ortalama/(n)	Aralık/(%)
Yaş (yıl)	46.3 (ortanca: 44.5)	29-66
Takip süresi (ay)	46.5 (ortanca: 44)	6-97
NACT öncesi tümör boyutu (mm)	51.4	40-70
NACT sonrası tümör boyutu (mm)	32.7	0-70
Hücre tipi	Skvamöz tip	34 %94.4
	Nonskvamöz tip*	2 %5.6
NACT protokolü	CF	30 %83.3
	CbP	4 %11.1
	CU	2 %63.9
Kür sayısı	2	13 %36.1
	3	23 %63.9
Tümör boyutunda küçülme	Tümör boyutu büyüdü	2 %5.6
	Boyut değişmedi	5 %13.9
	<%25	8 %22.2
	≥%25, <%50	9 %25
NACT sonrası tedavi	≥%50	12 %33.3
	Radikal cerrahi	25 %69.4
	Radioterapi	11 %30.6

NACT: neoadjuvan kemoterapi; CF: sisplatin/5-fluorourasil; CbP: karboplatin/paklitaksel; CU: sisplatin/UFT™.  
\*Adenokanser veya adenoskvamöz kanser.

**Tablo 2.** NACT sonrası klinik cevabı etkileyen prognostik faktörler

Parametre		Klinik yanıt		p
		Yanıtlı, n (%)	Yanıtsız, n (%)	
Yaş	≤45	3 (15.8)	16 (84.2)	0.018
	>45	9 (52.9)	8 (47.1)	
NACT öncesi tümör boyutu (mm)	≤50	7 (29.2)	17 (70.8)	0.453
	>50	5 (41.7)	7 (58.3)	
Hücre tipi	Skvamöz tip	11 (32.4)	23 (67.6)	0.607
	Nonskvamöz tip*	1 (50)	1 (50)	
NACT protokolü	CF	9 (30)	21 (70)	0.343
	Diğerleri	3 (50)	3 (50)	
Kür sayısı	2	2 (15.4)	11 (84.6)	0.086
	3	10 (43.5)	13 (56.5)	
CF protokolü alanlarda kür sayısı	2	1 (9.1)	10 (90.9)	0.057
	3	8 (42.1)	11 (57.9)	

NACT: Neoadjuvan kemoterapi; CF: Sisplatin/5-fluorourasil; n: Hasta sayısı.  
\*Adenokanser veya adenoskvamöz kanser.  
Yanıtlı: Tam klinik yanıt + Parsiyel klinik yanıt.  
Yanıtsız: Stabil hastalık + Progresif hastalık.

klinik yanıt oranı (OCR: overall clinical response) %33.3'tü (CCR: %11.1, n=4, PCR: %22.2, n=8). SD oranı %61.1 (n=22) iken, PD (n=2) %5.6 hastada gözlemlendi.

NACT sonrası 27 hasta (%75) cerrahi uygulanabilir düzeye geldi. CF protokolü uygulananlarda bu oran %73.3 iken, CbP

grubunda %75'ti. CU alan iki hasta ameliyat edilebilir düzeydeydi. NACT'yi takiben radikal histerektomi planlanan hastalardan ikisine medikal nedenlerden dolayı radyoterapi verildi. Sonuçta NACT sonrası 25 hastaya tip III radikal histerektomi+bilateral salpingo-ooforektomi+sistemik paraaortik-bilateral pelvik lenfadenektomi uygulandı. Geriye kalan 11 has-

tanın 6'sına (%16.7) yalnızca radyoterapi veya KT-RT, 5'ine (%13.9) önce ekstraperitoneal lenf diseksiyonu ve takiben KT-RT verildi.

Yaşın NACT'ye verilen klinik yanıtı etkilediği belirlendi (Tablo 2). Hasta grubunun ortanca yaşı 44.5 olduğundan kesme değeri olarak 45 yıl alındı. Yaşlı grupta (>45) yanıt oranı genç grubun ( $\leq 45$ ) üç katından fazlaydı (%15.8 vs %52.9,  $p=0.018$ ). Buna karşın tedavi öncesi tümör boyutu (kesme: 50 mm), patolojik tanı, uygulanan kemoterapi protokolü ve kür sayısı klinik yanıtı belirlememekteydi. Ancak kür sayısı üç olanlarda yanıt oranı yaklaşık üç kat fazlaydı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmemekteydi (%15.4 vs %43.5,  $p=0.086$ ). Sadece CF protokolü uygulananlar değerlendirildiğinde kür sayısı 3'e çıktığında yanıt oranı %9.1'den %42.1'e çıkmaktaydı ( $p=0.057$ ).

## Tartışma

NACT'nin, yaklaşık 25 yıllık sürece rağmen serviks kanserindeki yeri belirsizdir. Teorik olarak NACT sonrasında; tümörün küçülerek operabilite şansını artırması, mikrometastazları bertaraf ederek cerrahi-patolojik risk faktörlerini iyileştirmesi beklenir. Yapılan çalışmaların bir kısmında bu teorik yaklaşım desteklenmekte (31,32), bir kısmındaysa karşıt görüşler ortaya konmaktadır (10,33).

NACT ile elde edilen CCR %0-50 ve OCR %25-95 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (10-20). NACT sonrası hastaların %28-100'ü opere olabilecek seviyeye gelmektedir (12,13,16,19,20,32-35). Sonuçların böylesine değişken olmasının nedenleri incelendiğinde elde edilen yanıtın doğrudan hastalığın evresiyle ilgili olduğu görüldü. Eddy ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde, evre IB2-IIA'da %28 olan CCR'nin evre IV'te %7'ye düştüğünü saptadı (21). Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da bildirildi (17,18,22,23). Ancak bazı çalışmaların sonucu evrenin yanıt katkısının olmadığı yönündedir (24,36).

Benedetti-Panici'nin çalışmasında, evrenin yanı sıra tümör boyutunun, parametrial invazyonun ve histolojik tipin NACT'e cevabı belirlediği gösterildi (25). Kumar ve arkadaşlarının, klinik evresi IIA-IVB olan ve 184 hastayı içeren çalışmasında evrenin, histolojik grad düzeyinin ve sigara içme öyküsünün NACT'ye yanıtta belirleyici olmadığı, ancak yaşın 45'in üzerinde olmasının ve hemoglobin değerinin 10 g/dl'nin üzerinde olmasının yanıtı iyileştirdiği gösterildi (24). Hemoglobin değeriyle ilgili sonuç Fuso ve arkadaşları tarafından desteklendi. Burada hemoglobin değerinin 12 g/dl'nin üzerinde olmasının yanıtı ve yaşam oranlarını düzelttiği belirlendi (26). Bizim çalışmamızda yaşın NACT'ye yanıtta prediktif değeri Fuso ve arkadaşlarının çalışmasına benzerdi. Yaşın 45'in üzerinde olması yanıt oranını %15.8'den %52.9'a çıkarmaktaydı. Buna karşın yaşın NACT'ye yanıtta belirleyici olmadığı da gösterildi (36).

Uygulanan kemoterapi protokollerinin yanıtta yeri net değildir. Ancak çoğu sisplatin bazlı olduğundan protokollerin yanıt ve sağkalım üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir (37). Buna karşın, sisplatin/ifosfamid/paklitaksel kombinasyonunun sisplatin/ifosfamidle karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize İtalyan faz III çalışmasında, üçlü kemoterapi protokolünün CCR'yi belirgin olarak iyileştirdiği gösterildi (%9 vs %20) (22). Bizim çalışmamızda, kemoterapi protokolü klinik yanıtta belirleyici değildi. Kür sayısı istatistiksel olarak değer taşımamakla beraber, üç kür KT uygulananlarda yanıt oranı yaklaşık üç kat fazlaydı (%15.4 vs %43.5,  $p=0.086$ ). Sadece CF protokolü uygulananlar değerlendirildiğinde kür sayısı 3'e çıktığında yanıt oranı %9.1'den %42.1'e çıkmaktaydı ( $p=0.057$ ).

Kanser kemoterapisinde yanıtı belirleyen ana faktörlerin hücre içi dinamiklerle ilgili olduğu düşünülmekte ve bu nedenle NACT'ye yanıtta intraselüler değişkenler üzerinde çokça durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hücre proliferasyon belirteçlerinin ve tümörün HPV 18 içermesinin yanıtta belirleyici olduğu gösterildi (27-29,38). Buna karşın epidermal büyüme faktörü reseptörünün, östrojen ve progesteron reseptör durumunun ve serum skuamöz karsinom antijen seviyesinin klinik yanıtta önemli olmadığı saptandı (39).

NACT'ye yanıtı belirleyen faktörlerden biri olan evrenin, servikal kanserde klinik olarak belirlenmesi, hastalığın gerçekte ne kadar yayıldığına anlaşılmasını engeller. Erken evrede %20-25 arasında değişen oranlarda lenf nodu metastazı bildirilmektedir (40,41). Görüntüleme metodlarıyla metastatik lenf nodlarının ancak %20-50'si saptanmaktadır (42-44). Vergote ve arkadaşları, tomografide metastaz olmadığı düşünülen hastaların %18'inde para-aortik lenf nodunda tümör metastazını gösterdi (45). Munkarah ve arkadaşlarının çalışmasında, lenfanjiyografiyle anormal bulgu saptanan hastaların %46'sında lenf nodunda metastaz saptandı (46). Sonuçta, klinik evreleme serviks kanserinde belirsizlik nedenidir ve yanıtlar olasılıklar üzerine kuruludur. Dolayısıyla, hastalığın ne kadar yayıldığına anlaşılabilmesi ancak cerrahi olarak intraperitoneal yayılımın ve lenf nodunda metastaz varlığının belirlenmesiyle olur. Bunun için laparotomi veya alternatifi olarak laparoskopi seçilebilir. Her iki yöntem transperitoneal veya ekstraperitoneal yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Köhler ve arkadaşları, preoperatif olarak lenf nodlarında patoloji düşünülmeyen hastaları transperitoneal laparoskopiyile değerlendirmişler ve hastaların %17.8'inde intraperitoneal yayılım ve %71'inde lenf nodu metastazı saptamışlardır (47). Tilmans ve arkadaşları, ayakta tedavide ekstraperitoneal laparoskopik yaklaşımla para-aortik bölgenin efektif ve emin bir şekilde değerlendirilebileceğini bildirmektedir (48). Hastalığın ekstrauterin yayılımının tedavi şeklini belirlediği serviks kanserinde lenf nodlarının değerlendirilmesi, hastaların homojenizasyonu yanında tedavinin daha doğru olarak standardize edilmesini sağlayacaktır.

Bu çalışmada, hasta sayısının az olması çalışmanın retrospektif olmasıyla beraber negatif unsurlarından biridir. Ancak,

çalışmada NACT'nin klinik başarısını sadece yaşın belirlediği gösterildi ve gençlerde yanıt oranı düşüktü. Bu durum, Fuso ve arkadaşlarının çalışmasını destekler durumdaydı. NACT ile ilgili yapılan çalışmalar, bu tedavi modalitesinin erken evrelerle sınırlı kalması gerektiğini göstermektedir. Ancak son iki yıl içinde erken evre servikal kanserde NACT +RH'nin sadece RH'yle karşılaştırıldığı biri retrospektif (33), diğeri prospektif faz III (GOG çalışması) (10) iki çalışmada yanıt oranlarının, cerrahi-patolojik risk faktörlerinin ve yaşam oranlarının iyileşmediği gösterildi. Sonuçta serviks kanserinde, NACT'nin yeriyle ilgili belirsizlik halen sürmektedir. Teorik olarak yaklaşıldığında bu tedavi şeklinden fayda sağlanması beklenebilir, ancak pratikte beklenen bu yarar tam olarak gösterilememektedir. Elde edilen sonuçlar çok değişkendir. Bu değişkenliği anlayabilmek, NACT'nin uygulanacağı hasta grubunu belirleyebilmek ve NACT'nin teorik avantajından yararlanabilmek için yanıtı belirleyen prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir.

## Kaynaklar

1. Kanser kayıtlarında öncelik verilecek 8 il raporu. TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü. 2003 Verileri. Basım aşamasında.
2. Mohar A, Frias-Mendivil M. Epidemiology of cervical cancer. *Cancer Invest* 2000;18:584-90.
3. Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:785-98.
4. Volterrani, F, Feltre L, Sigurta D et al. Radiotherapy versus surgery in the treatment of cervix stage IB cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1781-4.
5. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant Chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2470-86.
6. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF. Randomised phase III trial for neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy in stage IIB-III carcinoma of the cervix: A cooperative study of the French Oncology Centers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:136 (abstr 524).
7. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Oncol* 1992;2:244-51.
8. Kumar L, Kaushal R, Nandy M et al. Chemotherapy followed by radiation therapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A randomized study. *Gynecol Oncol* 1994;54:307-15.
9. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V et al. A randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:444-51.
10. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT et al. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: A phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):362-69.
11. Aoki Y, Sato T, Watanabe M et al. Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;81(3):496-9.
12. Sugiyama T, Nishida T, Muraoka Y et al. Radical surgery after neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in stage IIB squamous cell carcinoma of the cervix. *Int Surg* 1999;84(1):67-73.
13. Fujiwaki R, Iida K, Ohnishi Y et al. Intra-arterial neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy for stage IIB cervical carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17(5B):3751-5.
14. Aoki Y, Tomita M, Sato T et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients younger than 50 years with high-risk squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):263-7.
15. Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD et al. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1995;57(3):412-6.
16. Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol* 1998;9:977-80.
17. Etchevery MG, Marantz A, Saine M et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and 5-fluorouracil in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:53-8.
18. Duenas-Gonzales A, Lopez-Graniel C, Gonzalez A et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy for untreated locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:541-7.
19. Duenas-Gonzales A, Lopez-Graniel C, Gonzalez A et al. Induction chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin for locally advanced cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2003;26(1):25-35.
20. Duenas-Gonzales A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: Neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol* 2003;14:1278-84.
21. Eddy GL. Neoadjuvant chemotherapy before surgery in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:93-9.
22. Buda A, Fossati R, Colombo N et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: The SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4137-45.
23. Pignato S, Silvestro G, Ferrari E et al. Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol* 1999;17(3):756-60.
24. Kumar L, Kaushal R, Nandy M et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A randomized study. *Gynecol Oncol* 1994;54(3):307-15.
25. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(3):341-6.
26. Fuso L, Mazzola S, Marocco F et al. Pretreatment serum hemoglobin level as a predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced squamous cervical carcinoma: A preliminary report. *Gynecol Oncol* 2005;99(3 suppl 1):s187-s191.
27. Costa S, Terzano P, Santini D et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma: Regulators of cell cycle, apoptosis and proliferation as determinants of response to therapy and disease outcome. *Am J Clin Pathol* 2001;116(5):729-37.
28. Costa S, Terzano P, Bovicelli A et al. CD44 isoform 6 (CD44v6) is a prognostic indicator of the response to neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;80(1):67-73.
29. Konishi I, Nanbu K, Mandai M et al. Tumor response to neoadjuvant chemotherapy correlates with the expression of P-glycoprotein and PCNA but GST- $\pi$  in the tumor cells of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70(3):365-71.
30. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication 1979, No:148.
31. Sardi J, Sananes C, Giaroli A et al. Results of a prospective trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;49(2):156-65.
32. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997;67(1):61-9.
33. Behtash N, Nazari Z, Ayatollahi H et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery compared to radical surgery alone in bulky stage IB-IIA cervical cancer. *EJSO* 2006;32:1226-30.

34. Bloss JD, Lucci JA, DiSaia PJ et al. A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy and/or radiation therapy in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;59(1):105-10.
35. Termrungruanglert W, Tresukosol D, Vasuratna A et al. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin followed by radical surgery in (bulky) squamous cell carcinoma of stage IB2. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):576-81.
36. Sananes C, Giaroli A, Soderini A et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix: Long-term follow-up a pilot study. *Eur J Gynecol Oncol* 1998;19(4):368-73.
37. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: Results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002;20(1):179-88.
38. Tseng CJ, Tseng LH, Lai CH et al. Identification of human papillomavirus type 19 and 18 deoxyribonucleic acid sequences in bulky cervical cancer following chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:865-9.
39. Benedetti-Panici P, Scambia G, Baiocchi G et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival. *Cancer* 1991;67:372-9.
40. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N 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.
41. Novakovic P, Mandic A, Vujkov T et al. Radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma: lymph node metastasis as a prognostic factor. *J BUON* 2002;7(3):247-50.
42. Camilien L, Gordon D, Fruchter RG et al. Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988;30(2):209-15.
43. Matsukuma K, Tsukamoto N, Matsuyama T et al. Preoperative CT study of lymph nodes in cervical cancer—its correlation with histological findings. *Gynecol Oncol* 1989;33(2):168-71.
44. Chuang L, Burke TW, Tornos C et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1995;58(2):189-93.
45. Vergote I, Amant F, Berteloot P, Van Gramberen M. Laparoscopic lower para-aortic staging lymphadenectomy in stage IB2, II, and III cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002 Jan-Feb;12(1):22-6.
46. Munkarah AR, Jhingran A, Iyer RB et al. Utility of lymphangiography in the prediction of lymph node metastases in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002 Nov-Dec;12(6):755-9.
47. Marnitz S, Köhler C, Roth C et al. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005 Dec;99(3):536-44.
48. Tillmanns T, Lowe MP. Safety, feasibility, and costs of outpatient laparoscopic extraperitoneal aortic nodal dissection for locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 Aug;106(2):370-4.