

## Lokal İleri Evre Serviks Kanseri Yönetimi: Güncel Derleme

### Management of Locally Advanced Cervical Cancer: A Contemporary Review

Doç. Dr. Pınar Solmaz Hasdemir\*, Prof. Dr. Tevfik Güvenal\*

#### ÖZET

**Özet:** Servikal kanser sıklığı dünyada kadın kanserleri ve kadın kansere bağlı ölümleri arasında dördüncü sıradadır. Erken evre ve ileri evre servikal kanserlerde tedavi yaklaşımı göreceli olarak net olmakla birlikte lokal ileri servikal kanserlerdeki tedavi yaklaşımı tartışmalı bir konudur. Klasik literatür radyoterapi ve cerrahi tedavinin karşılaştırılması şeklinde iken son yıllarda eş zamanlı radyokemoterapi de etkin bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bu derlemede lokal ileri servikal kanserlerde tedavi yaklaşımları tarihsel olarak değerlendirilecek ve güncel yaklaşımlar literatür eşliğinde özetlenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Serviks kanseri, lokal ileri evre, cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi.

#### ABSTRACT

**Summary:** Cervical cancer is the fourth most frequently diagnosed cancer and the fourth leading cause of cancer death in women. Treatment strategy is quite certain in early and advanced stages, but there are controversies in the treatment of locally advanced cervical cancers. While classical literature compares raditherapy and surgical therapy in the management of locally advanced cervical cancer, concomitant chemoradiotherapy is considering as a novel therapeutic option. In this review article, treatment options in locally advanced cervical cancer will be discussed in chronological order in light of literature.

**Key words:** Cervical cancer, locally advanced stage, surgical treatment, chemotherapy, radiotherapy.

Geliş Tarihi: 29/09/2020

Kabul Tarihi: 15/01/2021

\*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Manisa

**İletişim:** Doç. Dr. Pınar Solmaz Hasdemir  
MCBÜ Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Manisa, Türkiye

**Tel:** 0(532) 691 08 47

**E-posta:** solmazyildiz@yahoo.com

## Giriş

Servikal kanser, 2018 GLOBOCAN verilerine göre 570,000 olgu ve 311,000 ölüm ile dünya genelinde kanserler arasında meme, kolorektal ve akciğer kanserlerinden sonra dördüncü ve yine kansere bağlı ölümler arasında da dördüncü sıradadır. Sıklık sırası sosyoekonomik yönden geri ülkelerde (Güney Amerika ve Afrika gibi) ikinci sıraya kadar yükselmektedir (1). Servikal kanser evrelemesi klasik olarak International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)'ya göre klinik muayene ile belirleniyordu (2). Ancak FIGO 2018 yılında evrelemenin daha ayrıntılı yapılabilmesi için görüntüleme yöntemleri ve postoperatif patolojik incelemeden de yararlanılmasını içeren bir modifikasyon önermiştir (3). Yeni servikal kanser olgularına gelişmekte olan ülkelerde ileri evrelerde (evre IB2 veya ileri, >%50'si evre 3 veya 4) tanı konmakta iken gelişmiş ülkelerde daha erken tanı alabilmektedir.

Servikal kanser tedavi planı, tanı aldığındaki evresine göre değişkenlik gösterir. Erken evre servikal kanserlerde (Evre I-IIa) cerrahi (yalnız başına veya radyoterapi eklenerek) ile kür sağlanabilmektedir (4). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) için evre IB2-III arası tanı alan olgularda standart tedavi yaklaşımı kemoradyasyon şeklinde iken, gelişmekte olan ülkelerde lokal ileri servikal kanserlerin cerrahi ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmeye meyilli olduğunu görüyoruz. Lokal ileri olarak adlandırdığımız Evre IB2-III arası olgularda uygulanan cerrahiye ilave kemo ve/veya radyoterapi uygulamalarının etkinlik ve sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi arada kalmış bu olgularda benimsenmesi gereken tedaviyi netleştirmek bakımından değerlidir. Bu derlemede lokal ileri servikal kanserlerde hangi tedavi seçeneklerinin daha başarılı olduğu güncel literatür ışığında incelenecektir.

## Materyal-Method

Pubmed ve Medline veri tabanları servikal kanser, karsinoma, lokal ileri evre, tedavi, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi anahtar sözcükleri girilerek taranmış, son 15 yıllık literatürde yer alan randomize kontrollü çalışmalar, derlemeler ve Cochrane analizleri dikkate alınmıştır.

## Tartışma

Serviks kanseri için prognostik faktörler şu şekilde sıralanabilir; TNM ve FIGO evresi, maksimum tümör boyutu, ekstraservikal tümör uzanımının nodal tutulum dahil (sayı, boyut, lokasyon) detaylı tanımlaması, patolojik tümör tipi, servikal stromal invazyon derinliği ve tutulmayan servikal stromanın minimum kalınlığı, lenfovasküler alan tutulumunun (LVSI) varlığı veya yokluğu, uzak metastaz varlığı veya yokluğu (5).

Erken dönem servikal kanser (klinik evre 1) tedavisi için cerrahi ve radyoterapinin eşit etkinlikte olduğu ilk olarak 1964'te yayımlanmıştır. Doksan bir olgunun dahil edildiği bir prospektif çalışmada her iki tedavi grubu için progresyon-free sağkalımın eşit (%69) olduğu bildirilmiştir (6). Takip eden yıllarda bu bulguyu destekleyen makaleler yayımlanmıştır (7, 8).

Radikal histerektomi ve primer radyoterapinin kendince avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Cerrahi tedavi ovaryan fonksiyonun korunması, lenf nodu tutulumunun ortaya konabilmesi açısından avantajlı iken, radyasyon tedavisi özellikle yaşlı, obez ve ek hastalığı olan olgularda uygulama kolaylığı bakımından avantajlı görülmektedir. Erken evre serviks kanseri (evre IB1-IIA), cerrahi veya radyoterapi ile yüksek kürabilitesi olan bir tümör olarak kabul edilmektedir. Sağkalım açısından hangi tedavi modalitesinin daha etkili olduğu değerlendirildiğinde; ABD'de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veri tabanı kullanılarak yapılan bir retrospektif analizde, erken evre servikal kanserlerde (evre 1B ve 2A) tümör boyutu  $\leq 4$  cm olgularda etnisite, adjuvan radyoterapi ve yaştan bağımsız olarak radikal histerektominin primer radyoterapiye üstün olduğu bildirilmiştir (%86 vs %71,  $p < 0.001$ ) (9) ve bu bulgu  $< 6$  cm tümörü olan olgular için Bansal ve arkadaşları tarafından yine bir retrospektif değerlendirme ile desteklenmiştir (10).

Tek merkezin 20 yıllık tecrübesine dayandırılan bir çalışmada, evre 1B1 servikal kanser olgularının progresyon-free, total ve hastaliksız sağkalım açılarından radikal histerektominin primer radyoterapiye üstün olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada radyoterapi grubu daha ileri yaşta, daha büyük tümör boyutuna sahip ve eşlik eden diyabet ve immunsupresif hastalıkları olup, sonuçlar üzerinde bu durumun etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (11).

Komplikasyon oranları açısından bakılacak olursa özellikle adjuvan radyoterapi alan gruplarda olmak üzere cerrahi sonrası komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu Landoni ve arkadaşlarına ait bir kohort çalışmada bildirilmiştir; söz konusu çalışmada 1986-1991 yılları arasında 343 erken evre (evre 1B ve 2A) servikal kanser olgusu randomize edilerek 5 yıl süre ile olgular izlenmiştir. Adjuvan radyoterapi cerrahi sonrası evre pT2b veya daha büyük saptanan olgularda, servikal stromal güvenlik sınırının cerrahi kesiden 3 mm'den az olduğu olgularda veya pozitif lenf nodu saptanan olgularda uygulanmıştır. Sağkalım için anlamlı parametreler uni ve multivariate analiz sonuçlarına göre servikal çap, pozitif lenfanjiografi ve adenokarsinomatöz histolojik tip olarak belirlenmiştir. Total hastaliksız sağkalım açısından iki tedavi modalitesi arasında fark olmamakla birlikte, morbidite

açısından en kötü sonuçlar cerrahi ile radyoterapinin kombine edildiği olgularda saptanmıştır (özellikle ürolojik komplikasyonlar) (12). Tümör boyutu, LVSI ve invazyon derinliğinin de prognoz üzerinde etkili diğer faktörlerdir (11).

Yine Landoni ve arkadaşları Evre IB-IIA servikal kanser tedavisine bağlı morbiditeyi uzun dönemde incelemek amacı ile kendi randomize kontrollü çalışmalarının sonucunu 20 yıllık olarak güncelledikleri makalelerinde, radikal cerrahi ve radyoterapi olarak iki gruba randomize edilmiş 343 olguya ait en az 19 yıllık takip sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak sağkalım açısından iki grup arasında fark olmadığı, seçilecek tedavi şekli için mevcut klinik faktörler (menopozal durum, komorbiditeler, histolojik tip, tümör boyutu) göz önünde bulundurularak hasta bazında karar verilmesi gerektiği bildirilmiştir (13).

Radyoterapi, lokal ileri servikal kanser için standart tedavi olarak kabul edilmekte idi. Ancak özellikle bulky tümörü olanlarda olmak üzere radyasyon sahasında dahi olguların %40'ında tümör kontrolünde yetersiz kalmakta idi. Daha ileri olgularda uzak metastazlar da az değildi. Lokal kontrolü kolaylaştırmak ve uzak metastazları önlemek açısından radyoterapiye neo-adjuvan kemoterapi (NACT) şeklinde veya eş zamanlı kemoradyoterapi şeklinde kemoterapi eklenmesi denenmiştir. 'Lokal ileri servikal kanser tedavisi için neoadjuvan kemoterapi ve radikal cerrahi, konvansiyonel radyoterapi için olası bir alternatif olabilir mi?' sorusuna yanıt aramak üzere 1990 yılında planlanan faz 3 çalışmada, bu hipotezin sağkalım ve tedavi ilişkili morbidite açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. FIGO evre 1B2-3 arası squamoz hücreli servikal karsinomu olan 441 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular radikal cerrahiye (tip 3-4 radikal histerektomi+sistemik pelvik lenfadenektomi) takiben sisplatin-temelli neo-adjuvan kemoterapi (210 olgu) ve external-beam radyoterapiyi (40-50 Gy) takiben brakiterapi (20-30 Gy) (199 olgu) olmak üzere iki kola randomize edilmiştir. Opere edilmiş 48 (%29) olguya da adjuvan tedavi başlanmıştır. Her iki kolda da ciddi morbidite izlenmemiştir. Beş yıllık total sağkalım ve progresyon-free sağkalım NACT kolunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış; evre 1B2-2B arası olgular için radikal cerrahi+ neo-adjuvan kemoterapinin, konvansiyonel radyoterapiye üstün olduğu sonucuna varılmıştır (14).

Randomize çalışmalara bakıldığında, hidroksiüre ile eş zamanlı radyoterapinin özellikle evre 3B ve 4A olgularda lokal kontrol ve sağkalıma olumlu etki yaptığı bildirilmektedir. Akut toksisitenin tek başına RT grubuna göre daha fazla olmakla birlikte yönetilebilir nitelikte olduğu, geç dönem morbiditenin belirlenebilmesi için ise uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (15).

FIGO evre 3B servikal karsinom olgularının tedavisinde eş zamanlı radyokemoterapi ve primer kemoterapinin etkinliklerinin ortaya konmasını amaçlayan bir başka çalışmada yirmi yıllık süre zarfında toplam 94 adet evre 3B servikal karsinom olgusu değerlendirmeye alınmıştır; %32 olguya RT uygulanmış, %21 olguya radyoterapi+ radyasyona duyarlılaştırıcı KT uygulanmış ve %47 olguya primer kemoterapi uygulanmış olup, son grupta %4 olguda neoplastik progresyon izlenmiş, %64 olgu cerrahi tedavi ve %32 olgu radyoterapi almıştır. Median takip süresi 69 ay olup, 5 yıllık total sağ kalım süresi sırasıyla 23%, 36% ve 26% (p=0.7) olarak saptanmıştır. Radyasyon ile tedavi edilen olgularda 60 Gy üzeri doz alan olguların sonuçlarının daha iyi olduğu saptanmıştır. İstatistik olarak anlam taşıyan tek risk faktörü radyolojik olarak saptanabilen lenf nodu varlığıdır. İstatistik anlam taşımamakla birlikte, vajinal tümör varlığı da sağkalımı etkileyen faktörler arasındadır. Eş zamanlı kemoradyoterapi alan grupta 5 yıllık hastaliksız sağkalım diğer gruplara kıyasla daha iyi olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, primer kemoterapinin sağkalım avantajı taşımadığı ancak eş zamanlı radyokemoterapinin hastaliksız sağkalımı arttırabileceği bildirilmiştir (16).

Lokal ileri servikal kanser tedavisi arada kalmış bir konudur ve bahsettiğimiz çalışmalar doğrultusunda zaman içinde önerilen tedavi şekli neo-adjuvan kemoterapiyi takiben radikal cerrahi şeklini almıştır. Ancak NACT'ye verilen tedavi yanıtı ve prognoz konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Pub Med ve Web of Science ayrıntılı taranarak yapılan toplam 13 yayını kapsayan 4727 vakanın değerlendirildiği bir meta-analize göre NACT'e klinik yanıt ve patolojik yanıt açılarından yüz güldürücü olmakla birlikte, bu sonuca etki eden faktörlerin daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (17).

Lokal ileri servikal kanser tedavisinde external radyokemoterapi ile brakiterapiyi karşılaştıran bir çalışmaya göre evre 1B-4A arası 145 servikal kanser hastası definitif radyoterapi +/- sisplatin kemoterapisi ile tedavi edilmişlerdir. Olguların tümör boyutu 2-5 cm arasında olup 78 olgunun tümör boyutu 5 cm'in üzerinde idi. Çalışmaya göre lokal ileri servikal kanser tedavisinde radyoterapiye manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temelli 3D tedavi planı eklendiğinde tedavi başarısının yükseldiği ve tedavi ilişkili morbiditenin (gastrointestinal, üriner ve vajinal) azaldığı bildirilmiştir (18).

Lokal ileri servikal kanserde eş zamanlı radyokemoterapiye yanıtı erkenden değerlendirmede tedavi öncesi MRG ve PET/CT potansiyel prediktör olarak kullanılabilir hipotezini araştırmak üzere; 46 olguya MRG ve PET/CT çekildikten sonra eş zamanlı radyokemoterapi uygulanmış ve tedavi

yanıtı (brakiterapi öncesinde) difüzyon MRG ile değerlendirilmiştir. Rezidü tümör volümü <10 cm<sup>3</sup> olan olgular erken yanıtı olgu olarak kabul edilmiştir. Bu durumu öngörmede bazal MRG ve PET/CT (özellikle tedavi öncesi tümör volümünü değerlendirebilmeleri bakımından) eş zamanlı radyokemoterapiye yanıtı değerlendirmede predikte edici değerleri olduğu sonucuna varılmıştır (19).

FIGO evre IIB- IVA servikal kanser olguları için standart tedavi eş zamanlı kemoradyasyon tedavisi (CCRT) olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bu grup olguların ancak 2/3'ü tedavi sonrası 5 yıldan uzun yaşayabilmektedir. Sağkalımı arttırabilmek (pelvisteki rezidü tümörü ve radyasyon sahası dışında kalan ekstrapelvik gizli yayılımı eradike edebilmek) amacı ile adjuvan kemoterapi bir seçenek olabilir. CCRT sonrasında adjuvan kemoterapiyi yalnızca CCRT ile karşılaştıran çalışmalar derlenmiş, toplam 978 FIGO evre IIB- IVA servikal squamoz hücreli ve/veya adenokarsinoma veya undiferansiye karsinoma olgusu değerlendirmeye alınmıştır. Başlıca 2 RCT değerlendirilebilmiş, bunlardan 515 olguluk ilkinde CCRT (cisplatin) ile CCRT (cisplatin ve gemcitabine) + ACT (iki ilave siklus) karşılaştırılmış, PFS ve overall sağkalım açılarından adjuvan kemoterapi grubunda daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte çalışma gruplandırmalar bakımından biaslar barındırmaktadır. İkinci RCT ise 463 olguda CCRT (intravenous mitomycin C ve oral 5-fluorouracil (5-FU)) ile CCRT + ACT (3 siklus oral 5-FU) karşılaştırılmış, yalnızca CCRT alan grup sağkalım yönünden daha avantajlı olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmada da hematolojik yan etkiler adjuvan KT grubunda daha yüksek olarak saptanırken, yaşam kalitesi değerlendirilmemiştir. Yazarlar, CCRT'e ACT eklenmesine ait yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmışlardır (20).

Peki servikal kanser rekürrensinde durum nedir? 1987-2001 yılları arasında CCRT ile tedavi edilen 24 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada toplam 60 Gy doz RT verilmiş, 4 olguda brakiterapi uygulanmıştır. Eş zamanlı KT için 5-fluorouracil-(5-FU, 600 mg/m<sup>2</sup>/d1-5, 29-33) ve cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>/d1-5, 29-33) ya da 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>/d1-5, 29-33) ve mitomycin C (10 mg/m<sup>2</sup>/d2, 30) kullanılmıştır. Bazı olgularda Cisplatin veya Karboplatin tek başına kullanılmıştır. 5 yıllık lokal rekürrenssiz sağkalım %37, hastaliksız sağkalım %37 ve overall sağkalım %34 idi. Başlıca yan etkiler diyare, lökopeni ve kusma olarak bildirilmiş, yazarlar CCRT'nin servikal kanser rekürrens olgularında kabul edilebilir yan etki sıklığı ile etkin bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varmışlardır (21).

Son olarak erken ve ileri evre servikal kanserlerin tedavisindeki güncel gelişmelere bakacak olursak; Servikal kanser görülme yaşının gittikçe düştüğü göz önüne alındığında, erken evre servikal kanser tedavisinde fertilitate koruyucu cerrahi önemli bir seçenek

olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tedavinin etkinliğini değerlendirmek üzere 1990-2019 yılları arasında geniş bir veri tabanı taraması ile yapılan bir sistematik derleme, radikal vajinal, abdominal veya laparoskopik trakelektomi seçenekleri ile tedavi edilmiş olan erken evre servikal kanser olgularının karşılaştırılmasını amaçlamıştır. Ön eleme sonucunda toplam 490 makale derlemeye dahil edilmiş, içlerinden toplam 47 makale (2566 kadın) değerlendirme kriterlerini karşılamıştır. Çalışmadaki tümörlerin %68,5'i squamoz histolojide idi. Ortalama takip süresi 48 ay olup, median rekürrens oranı %3,3 ve rekürrens süresi 26 ay olarak, trakelektomi sonrası gebelik oranı %23,9 ve canlı doğum oranı %75,1 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak radikal trakelektomi, fertilitate koruyucu servikal kanser tedavisinde geniş olarak kullanıldığı bildirilmiş olmakla birlikte makaleler vaka serileri şeklinde olup, meta-analiz için çok uygun olmamakla birlikte, sağkalım ve gebelik elde etme oranları açılarından yüz güldürücü olduğu sonucuna varılmıştır (22).

Sedlis kriterleri şu faktörlerden iki veya daha fazlasının varlığı olarak tanımlanır; LVSI, derin stromal invazyon (>1/3 stromal invazyon), boyut > 4 cm (23). Erken evre servikal karsinom olgularında preoperatif LEEP veya konizasyon uygulamasının postoperatif radyoterapi ihtiyacını belirlemede prediktif değeri olup olmayacağını değerlendirmek amacı ile 2010-2017 yılları arasında erken evre servikal karsinom nedeniyle radikal histerektomi uygulanmış 148 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Buna göre, Sedlis kriterlerini N2 olarak karşılayan olguların adjuvan radyoterapi ihtiyacının N1 olgulara göre 2 kat fazla olarak saptanmıştır. Bu durumda 2/3 Sedlis kriteri (+) olan olguların adjuvan radyoterapi için artmış gereksinim taşıdığı öngörülebilir sonucuna varılmıştır (24).

İleri evre servikal kanserlerin (primer evre IVB veya rekürren veya persistan palpabl servikal karsinom) tedavisinde ise son zamanlarda anti-anjiyogenik preparatlardan olan Bevacizumab gündeme gelmiş, klasik kemoterapiye (sisplatin+paklitaksel veya topotekan) eklenmesinin total ve progresyon free sağkalıma katkısı olmakla beraber, neden olduğu ciddi yan etkiler (hematolojik, gastrointestinal toksisite ve ağrı) nedeniyle yaşam kalitesi yönünden oldukça olumsuz etki ettiği bildirilmiştir (25, 26).

## Sonuç

Erken ve ileri evre servikal kanserlerde tedavi göreceği olarak net olmakla birlikte lokal ileri servikal kanser tedavisi tartışmalı bir konudur. Cerrahi ve radyoterapi benzer etkinlikte olup olgu bazında karar verilmelidir. Eş zamanlı radyokemoterapi güncel önerilen tedavi yöntemi olup, adjuvan kemoterapi eklenmesi ile ilgili daha fazla dataya ihtiyaç vardır.



## References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 313.
2. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–4.
3. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143: 22–36.
4. Falcetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT, Rosa DD. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD005342.
5. Cibula D, Pötter R, Chiva L, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology / European Society for Radiotherapy and Oncology /European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynaecological Cancer* 2018; 28: 641-655.
6. Newton M, Hickman B, Bolten A. Radical hysterectomy versus radiotherapy in stage I cervical cancer: preliminary results. *Obstet Gynecol.* 1964; 24: 563–568.
7. Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 123: 535–542.
8. 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: 785–798.
9. Brewster WR, Monk BJ, Ziogas A, Anton-Culver H, Yamada SD, Berman ML. Intent-to-treat analysis of stage Ib and Ila cervical cancer in the United States: radiotherapy or surgery 1988-1995. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):248-254.
10. Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: 485.e1-485.e4859.
11. Doll KM, Donnelly E, Helenowski I, Rosenbloom LBS, Small W, Schink JC, Lurain JR. Radical Hysterectomy Compared With Primary Radiation for Treatment of Stage IB1 Cervix Cancer, *American Journal of Clinical Oncology.* 2014; 37: 30-34.
12. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-Ila cervical cancer. *Lancet.* 1997; 350: 535-540.
13. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017; 28: 34.
14. 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: 179-188.
15. Colombo A, Landoni F, Maneo A, Zanetta G, Nava S, Tancini G. Neoadjuvant chemotherapy to radiation and concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a review of the recent literature. *Tumori.* 1998; 84: 229-237.
16. Maneo A, Colombo A, Landoni F, Colombo A, Villa A, Mangioni C. Trattamento del carcinoma della cervice uterina stadio IIIB. Confronto tra radioterapia, chemio-radioterapia concomitante e chemioterapia neoadiuvante [Treatment of stage IIIB cervical carcinoma. A comparison between radiotherapy, concurrent chemo-radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy]. *Minerva Ginecol.* 2005; 57: 141-152.
17. Zhu Y, Yang J, Zhang X, Chen D, Zhang S. Acquired treatment response from neoadjuvant chemotherapy predicts a favorable prognosis for local advanced cervical cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: 530.
18. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol.* 2007; 83: 148-155.
19. Min LA, Ackermans LL, Nowee ME, et al. Pre-treatment prediction of early response to chemoradiotherapy by quantitative analysis of baseline staging FDG-PET/CT and MRI in locally advanced cervical cancer [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *Acta Radiol.* 2020; 284185120943046.
20. Tangitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Supawattanabodee B. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12: CD010401.
21. Windschall A, Ott OJ, Sauer R, Strnad V. Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2005; 181: 545-550.
22. Smith ES, Moon AS, O Hanlon R, et al. Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review [published online ahead of print, 2020 Aug 6]. *Obstet Gynecol.* 2020;10.1097/AOG.0000000000003952.
23. [https://en.wikibooks.org/wiki/Radiation\\_Oncology/Cervix/Early\\_Stage\\_Nonbulky#:~:text=Sedlis%20cri](https://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/Cervix/Early_Stage_Nonbulky#:~:text=Sedlis%20cri)

- teria%20often%20simplified%20to%20needing%20  
2%20or,%205Bi.e%20%3E1%2F3%20stromal%20  
invasion%5D%20Size%20%3E%204%20cm
- 24- Tucker K, Staley A, Wang M, Rossi EC, Gehrig PA, Clark LH. Can preoperative cervical excision pathology predict the need for adjuvant radiation in early-stage cervix cancer? Abstracts / Gynecologic Oncology 2019; 154: 2–288.
- 25- Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240) [published correction appears in Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):e6]. Lancet Oncol. 2015; 16: 301-311.
- 26- Chase D, Huang HQ, Monk BJ, et al. Patient-reported outcomes at discontinuation of anti-angiogenesis therapy in the randomized trial of chemotherapy with bevacizumab for advanced cervical cancer: an NRG Oncology Group study [published correction appears in Int J Gynecol Cancer. 2020 Aug;30(8):1267]. Int J Gynecol Cancer. 2020; 30: 596-601.