

LOKAL İLERİ EVRE SERVİKS KANSERİNİN TEDAVİSİNDE RADİKAL HİSTEREKTOMİ ÖNCESİ NEOADJUVANT KEMOTERAPİ

Dr. Hüsnü Çelik¹, Dr. Tamer Elkıran²

ÖZET

Evre Ib1'e kadar olan erken evre ve bazı evre Ila serviks kanserlerinin tedavisinde cerrahi, radyoterapi veya her ikisi hasta ve hekim tercihinine göre uygulanabilirken lokal ileri evre (Stage Ib2, bulky IIA, IIB,III and IVA) kanserleri tedavisi tartışmalı olup herhangi bir standardizasyona sahip değildir. Güncel tedaviler primer kemoradyoterapi, NACT+radikal cerrahi ve endike olduğunda kemoradyoterapi ve seçilmiş vakalarda primer radikal histerektomi+lenfadenektomi+özelleştirilmiş kemoradyoterapi uygulamalarıdır. Bu çalışmada cerrahi öncesi NACT uygulaması yapılan çalışmaların derlemesi yapılmıştır. Sonuç olarak, NAKT lokal ileri evre hastalığın tedavisinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde kemoradyoterapiye bir alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri evre serviks kanseri, neoadjuvant kemoterapi.

ABSTRACT

In early stage cervical cancer that up to stage IB1 disease and some stage IIA cancers, treatment options include surgery, radiation therapy, or both depending on the preference of the physician and patient. Treatment of locally advanced (Stage Ib2, bulky IIA, IIB,III and IVA) cervical cancers is controversial and have no any standardization. Current treatment strategies includes primary chemoradiation, NACT, followed by radical hysterectomy and subsequent chemoradiation as indicated, and in very selected cases, primary radical hysterectomy and lymphadenectomy followed by tailored radiotherapy with concomitant chemotherapy. It was reviewed studies of primary neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical hysterectomy in this study. In Conclusion, NACT may be an alternative to current treatment modalities for locally advanced cervical cancer especially in developing countries.

Key Words: Locally advanced cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy.

Erken evre serviks kanserinde güncel standart tedavi yaklaşımı, radyoterapiye gerek kalmaksızın cerrahi ile hastalığın tedavisini sağlamak ve endike olan durumlarda adjuvant tedavi uygulamak iken, lokal ileri evre olarak adlandırılan Evre IB2, Bulky IIA, IIB; III ve IVA'da optimal tedavi şekli henüz belirlenmemiştir. Evre Ib1'e kadar olan hastalıkta ortalama sağkalım oranları %90 ve üzerinde iken artan evre ile

(Evre 1b2, IIA, IIB, III ve IVA'da sırasıyla %75, %73, %65, %40 ve %22) sağkalımın belirgin düşüş göstermesi açıkça bu hastalıklarda yeni tedavi modalitelerinin araştırılması gereğini ortaya koymaktadır (1). Kuzey Amerikada hastaların %60'ının evre I, %25'inin evre II, %10'unun evre III ve %5'inin evre IV'de (2) tanı aldığı dikkate alınınca bu derlemenin konusunun aslında serviks kanserlerinin yarısından fazlasının te-

Geliş tarihi: 10/01/2011

Kabul tarihi: 15/01/2011

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabil Dalı, Elazığ

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Elazığ

İletişim: Dr. Hüsnü Çelik

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabil Dalı, Elazığ

e-posta: husnucelik@gmail.com

davisini ilgilendirdiği söylenebilir. Yine gelişmekte olan ülkelerde olguların %80'ine ileri evrelerde tanı konulduğu hesaba katılırsa derlemenin konusunun önemi daha net anlaşılacaktır (3).

Günümüzde lokal ileri evre serviks kanserlerinde güncel tedavi stratejileri ;Primer kemoradyasyon, seçilmiş olgularda primer radikal histerektomi+ kemoradyoterapi ve neoadjuvant kemoterapi (NAKT)+radikal histerektomi+endike durumlarda kemoradyoterapi şeklindedir (4). Bu tedavi modaliteleri ile ilgili olarak literatürde bildirilmiş oldukça farklı sağkalım oranları ve yine her birinin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajlara sahip olması, hasta ve hekim tercihinden etkilenebilir olmaları lokal ileri evre serviks kanserinin tedavisinde standardizasyon sağlanamamasına neden olmuştur. Bu derleme çalışmasında lokal ileri evre serviks kanserinde güncel üç ana tedavi seçeneğinden biri olan radikal cerrahi öncesi neoadjuvant kemoterapi uygulaması ile ilgili literatür gözden geçirilecektir.

NEOAJUVANT KEMOTERAPİNİN MANTIĞI VE ENDİŞELER

NAKT'nin mantığı, tümörün küçülmesi ve böylece daha sonraki lokal tedaviyi kolaylaştırabileceği (I), volümdeki azalma ile tümörün operabl hale gelebileceği (II), hipoksik hücre fraksiyonunu azaltarak radyosensitiviteyi arttırabileceği (III), relapsların önemli bir kısmından sorumlu olan mikrometastazları tedavi edebileceği (IV) ve bazı çalışmalarda bildirilmiş olduğu üzere NACT'ye cevabın önemli bir prognostik faktör olabileceği (V) temelinde kurulmuştur (5-7). Bu hipotezler şu ana kadar yapılmış çalışmaların esas dayanağını oluştururken beraberinde NACT'ye cevap alınamayan hastalarda küratif tedavilerin gecikebileceği, radyoterapi (RT) ile cross-resistance ve buna bağlı radioresistant klonların gelişebileceği endişesi süregelmiştir. Ancak şimdilere dek ne öne sürülen mantığın nede endişelerin tam olarak ortaya konulabildiği bir çalışma söz konusu olmamıştır.

NEOAJUVANT KEMOTERAPİ ÇALIŞMALARI

İlk kez 1983 yılında Freidlander'in serviks kanserinin kemosensitif olduğunu göstermesinden bu yana yaklaşık 20 yıldan beri serviks kanserinde kemoterapi-

pinin kullanımına dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan şüphesiz en önemlisi NIH'nin klinik anonsuna neden olan ve sağkalımda açıkça artış olduğu gösterilen kemoradyoterapi çalışmaları iken, kemoterapi ile ilgili bir diğer çalışma alanı NAKT uygulamaları olmuştur. Friedlander ile başlayan cisplatin, bleomisin ve vinblastinin kullanıldığı 35 olguluk seriden sonra Neoadjuvant kemoterapinin konu edildiği sayısız faz II ve III çalışmalar yapılmıştır (8).

2000 yılına kadar yapılan 21 randomize çalışmanın tamamı Serviks Kanserinde Neoajuvant Kemoterapi Grubu tarafından bir meta-analizde değerlendirilmiş ve 2003 yılında yayınlanmıştır (9). Bireysel hasta verilerinin kullanıldığı bu metaanalizde 18 çalışmadan hastaların %92 sini oluşturan 2074 hastanın verilerine ulaşılmıştır. Metaanalize konu edilen bu çalışmalar iki şekilde kategorize edilmiş ve karşılaştırmalar her kategoride hastaların %70'inin evre II ve III olduğu karşılaştırma-1 ve karşılaştırma-2 olarak yapılmıştır.

Karşılaştırma 1'de; Lokal tedavinin büyük oranda radyoterapi olduğu, NACT + lokal tedavi ile aynı lokal tedavi karşılaştırılmıştır ki aslında bu kategoride radyoterapi öncesi uygulanan NACT'nin etkinliği karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma 2'de ise; Cerrahi öncesi uygulanan NACT (\pm radyoterapi) ile standart radyoterapi uygulaması karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma-1'de, yani radyoterapi öncesi verilen NAKT'nin genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve bölgesel hastalısız sağkalım üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir. Ancak karşılaştırma-2'de yani cerrahiden önce verilen NACT tek başına verilen RT'ye göre genel sağkalım açısından anlamlı olarak üstün bulunmuştur.

Ancak metaanalizin bir çok eleştiriye açık olmasından dolayı, cerrahi öncesi verilen NACT uygulaması standart tedavi metodları içerisinde yer alamamıştır. Bu eleştirilerden başlıcaları karşılaştırma1'de hastaların %60'ının paraaortik lenf nodları durumunun bilinmemesi ve dolayısı ile para-aortik ışınlama yapılmamış olması ve hastaların evreleri, kullanılan tedavi modaliteleri açısından anlamlı bir heterojenite sahip olması olmuştur. Heterojenitedeki bu anlamlılık nedeniyle, çalışmalarda kullanılan cisplatinin dozu ve uygulama aralığına göre yeni bir kategorizasyonla kemoterapi protokollerinde kullanılan cisplatinin uygulama süresi ve dozu ile ilgili bir

Tablo 1—NAKT Protokollerinde Cisplatinin Süre ve Doz Yoğunluğunun 5 Yıllık Sağkalım Üzerine Etkisi

	Çalışma Sayısı	5 Yıl Sağkalım
Kemoterapi sıklığı		
>14 gün	11	%8 ↓
≤ 14 gün	6	%7 ↑
Doz yoğunluğu		
< 25 mg/m(2)/hf	7	%11 ↓
> 25 mg/m(2)/hf	11	%3 ↑

alt analiz yapılmıştır. Bu karşılaştırmada kemoterapi uygulama sıklığı 14 günden fazla olduğunda ve doz haftada 25 mg/m(2)'den az olduğunda 5 yıllık sağkalım oranları düşerken, uygulama sıklığı 14 günden az ve kullanılan doz haftada 25 mg/m(2) fazla olduğunda 5 yıllık sağkalımın arttığı gösterilmiştir (Tablo 1).

Karşılaştırma-2 de, 5 randomize çalışmadan 872 hastanın verilerine ulaşılmıştır. Bu karşılaştırmada 5 yıllık sağkalımda %14'lük bir net artış gösterilmiştir. Ancak Karşılaştırma-1 kadar karşılaştırma-2 de bu gruptaki hasta sayısının yetersizliği ve daha da önemlisi hastaların büyük çoğunluğunun Benedetti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmadan alınmış olmasından dolayı eleştiriye maruz kalmıştır (10).

Benedetti ve arkadaşlarının çalışması 1990-96 yılları arasında hasta kabul eden, platin bazlı NAKT'yi takiben radikal cerrahinin uygulandığı olgular ile eksternal radyoterpi+ brakiterapinin kombine edildiği radyoterapi kolunu randomize eden bir faz III çalışmaydı. Olgular evre IB2- III arasında değişen squamoz kanserlerdi. NAKT kolunda platin bazlı kemoterapi ve takiben tip III-V arasında değişen radikal histerektomi ve sistemik pelvik lenfadenektomi uygulandığı 210 hasta bulunurken, radyoterapi kolunda 45-50 Gy Eksternal radyoterapi + 20-30 Gy brakiterapinin uygulandığı 199 hasta içermekteydi. Çalışmada, planlanan tedaviler NAKT kolundaki hastaların %76'sına, RT kolunda ise %72'sine uygulanabilmişti. Cerrahi yapılanların sadece %29'una adjuvant tedavi verilmişti. 5 yıllık sağkalım, NACT kolunda; %58.9, RT kolunda ise %44.5 olarak hesaplanmış ve fark anlamlı bulunmuştu (P=0.007). Aynı şekilde hastaliksız sağkalım NACT kolunda %55.4, RT kolunda %41.3 olup anlamlıydı (P =.02). Bu çalışmanın altgrup analizinde genel ve hastaliksız sağkalım NAKT+Cerrahi

kolunda sadece evre IB2-IIB olgularda anlamlı artışa sahip iken, evre III olgular için artış olmakla birlikte bu anlamlılık istatistiksel öneme sahip bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada hepsi platin bazlı olmakla birlikte 5 ayrı kemoterapi protokolü kullanılmıştır.

Sonuçta, metanalize dahil edilen çalışmalarda olguların evre ve tedavi protokollerinin çok farklı olması, kemoterapi rejimlerinin günümüz modern kemoterapi protokolleri gibi olmaması, farklı doz ve sürelerde verilmiş olması, radyoterapi kolunda radyasyon dozunun günümüz standart dozun altında olması gibi bir çok eleştiriden dolayı metanaliz sonuçları NAKT'nin pratikte uygulamaya geçmesini sağlayamamıştır.

Metaanalizin klinik pratiğe uygulanamaması için ileri sürülen gerekçelerden bir diğeri de sonuçlarının gynecologic oncology group (GOG)-141 çalışması tarafından desteklenmemesi olmuştur (11). Bu çalışma, Eddy ve ark'larının 1995 yılında 34 stage IB2 olguda NAKT protokolü ile %88 klinik cevap aldığını bildiren çalışmasından (12) sonra planlanmış ve bir yıl sonra yani 1996 da hasta almaya başlamış bir faz III randomize çalışmaydı. Bulky stage IB'li hastaları konu edinen ve NAKT+cerrahi ile sadece cerrahiye karşılaştıran çalışma 52 rekürrensten dolayı data izleme komitesi tarafından "dikkatli izleme"ye alınmış, 1999 yılından sonra da hasta alamadığı için 2001 yılında kapatılmış bir çalışmadır. Çalışmada NAKT kolunda cisplatin 50 mg/m2, Vincristin:1 mg/m2, her 10 günde bir 3 siklus şeklinde planlanmıştır. Cerrahi kolunda 144 ve NAKT+cerrahi kolunda 147 hastanın olduğu sonuçlar 2007 yılında yayınlanmış ve klinik objektif cevap %52 olarak bulunmuştur. Çalışmacılar, objektif klinik cevaptaki bu oranın önceki pilot çalışmalarından daha düşük bulunmasını ölçümlerin uygulayıcılar tarafından uygun yapılmaması şeklinde açıklamışlarsa da, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark bulunamamıştır (11)

Metaanaliz sonrası GOG-141 hariç, NAKT+Cerrahi ile Sadece Cerrahi'yi karşılaştıran 4 randomize çalışma daha yayınlanmıştır (Tablo 2). Bunlardan, Napolitano ve arkadaşların çalışmasında klinik cevap %79 olarak bildirilmiş, Evre Ib-IIa ve Iib'de 5 yıllık sağkalım oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak 5 yıllık hastaliksız sağkalımda evre Iib'de olmasa da Ib-IIa olgularda anlamlı bir sağkalım farkı bildirilmiştir (p<0.05) (13). Cai ve arkadaşların çalış-

Tablo 3—Neoadjuvant Kemoterapide Paklitaksel Kullanımı

Yazar/yıl	n (N/K)	Evre	Neoadjuvant Kemoterapi Protokolü
NapolitanoU,2003 (13)	106/86	IB-IIb	Cisp: 50 mg/m ² , Vinc:1 g/m ² , Blm: 50 mg/m ² (21 günde bir 3 siklus)
Cai HB, 2006(14)	52/54	IB	Cisp: 50 mg/m ² , 5-120mg/m ² (21 günde bir 3 siklus)
Katsumata N, 2006 (15)	67/67	IB-IIb	IB-IIb, Cisp: 70 mg/m ² , Vinc:0.7 g/m ² Blm:35 mg/m ² , Mit-C7 mg/m ² (21 günde bir 3 siklus)
Chen H, 2008(16)	72/72	IB2-IIb	Cisp:100 mg/m ² , 5- FU:24mg/m ² , Mit-C: 4mg/m ² (14 gün ara ile 2-4 siklus)

N: Neoadjuvant kemoterapi, K: Kontrol, Cisp: Cisplatin, Vinc: Vincristine, Blm: Bleomycin, Mit-C: Mitomycin, 5-FU: 5-Flourouracil

masında; Genel klinik cevap %84 olarak bildirilmiş ve gerek 5 yıllık sağkalım gerekse ortalama sağkalımda NAKT lehine anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca, lenf nodu metastazı ve lenfovasküler space invazyonunda NAKT lehine anlamlı bir azalma bulunduğu bildirilmiştir (sırasıyla p=0.014 ve p=0.024). Komplet cevap alınanların hiç birisinde rekürrens görülmemiş ve çalışmanın yazarları NAKT'nin patolojik risk faktörlerini azalttığını ve uzun dönem sağkalımı arttırdığını bildirmişlerdir (14). Katsumata ve arkadaşlarının çalışmasında NAKT'ye cevap %61 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, 2005 yılında data ve güvenlik izleme komitesinin NAKT kolunda düşük sağkalım bulması nedeniyle sonlandırılmıştır. Toplanan vakalar üzerinden yapılan analizde operabilitede artış olmadığı ve cerrahi ile ilişkili komplikasyonların azalmadığı bildirilmiştir. Çalışmacılar evre I ve II olgularda konvansiyonel cerrahinin standart olarak devam etmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmanın 2010 yılında güncel reanalizinde NAKT kolunda lenf nodu metastazı anlamlı olarak az bulunmakla birlikte 4 yıl üzerinden hesaplanan genel ve hastalısız sağkalım oranları açısından sonuç değişmemiştir (15).

Chen ve arkaları tarafından kısa aralarla yüksek doz NAKT'yi hipotez etmek üzere planlanan randomize çalışmada evre Ib1 ve Iib'li olgularda NAKT'nin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada NAKT kolu için elde edilen klinik cevap oranı %69.4 olarak bildirilmiş ve NAKT kolunda sağkalım anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (P=0.041). Ayrıca, parametrial tutulum

ve nodal tutulum NAKT kolunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. NACT'ye cevabın bağımsız prognostik faktör olarak bildirildiği bu çalışmada tümör çapı ile kemoterapiye cevap arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiş ve KT'ye cevap <6cm:%80, 6-8 cm:%63, >8cm:%41 olarak hesaplanmıştır (16).

Yenilerde yayımlanan ve lokal ileri evre serviks kanserinde NAKT+cerrahi ile sadece cerrahinin karşılaştırıldığı çalışmaları derleyen bir cohrene çalışmasında, genel sağkalımla ilgili bir artış olmamakla birlikte, hastalısız sağkalım ve patolojik risk faktörlerinin anlamlı olarak azaldığı, rekürrens ve rezeksiyon açısından anlamlı olmamakla birlikte durumun NAKT'nin lehinde olduğu, ancak çalışmalarda heterojenitenin hala anlamlı olması nedeniyle sonuçlar lehde gözükse bile NAKT'nin faydasının hala açık olmadığı bildirilmiştir (17).

Tüm yukarıda bildirilen çalışmaların yanı sıra olgu sayıları az olmakla birlikte %78-95 arasında değişen klinik cevap ve %78-100 arasında değişen rezektabilite oranları ile paklitakselin NACT'de kullanımı umut verici gözükmektedir (Tablo 3).

SONUÇ

NAKT, yaklaşık 20 yıldan buyana devam eden çalışmalarla ortaya konmuş olan gerek klinik cevap oranları, gerek sağkalımla ilgili oranları, gerekse rezektabilite üzerine etkileri dikkate alındığında modern kemoradyoterapiye ulaşamayan hasta grubu için görmezden gelinemeyecek kadar önemli bir al-

Tablo 2—Metanaliz Sonrası Yayınlanan Randomize Çalışmalar

Yazar/Yıl	NAKT Protokolü, Klinik Cevap ve Rezektabilite Oranları
Park, 2004 (17)	43 olgu, IB2 to IIB, Paclitaxel 60 mg/m(2) + Cisplatin 60 mg/m(2) (10 günde bir, 3 siklus), Klinik cevap: %90.7, rezektabilite: %100
Dueñas-González A, 2003 (18)	43 olgu, IB2–IIB, Paclitaxel 175 mg/m ² +Carbo... AUC 6, (21 günde bir, 3 siklus), Klinik cevap: 95%, Rezektabilite: 95%
D'Agostino G, 2002 (19)	42 olgu, IB2–IVA, Paclitaxel 175 mg/m ² +Epi... 100 g/m ² +cisplatin 100 mg/m ² (21 gün bir, 3 siklus). Klinik cevap: %78, rezektabilite: %76
Zanetta G, 1998 (20)	38 olgu, IB2–IIB, Paclitaxel 175 mg/m ² +IFX 5 g+cisplatin 50 mg/m ² , (21 günde bir, 3 siklus), Klinik cevap: %84, Rezektabilite: %89

ternatif gibi gözükmektedir. NACT'nin net etkilerinin ortaya konulabilmesi için devam eden randomize çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Bu çalışmalardan birisi EORTC'nin protokol 55994 çalışmasıdır. Stage Ib2, IIa (>4cm) ve IIB, squamoz, adenosquamoz ve adenokarsinom olguları iki kola ayrılmış ve kollarından birisine cisplatin bazlı NAKT + radikal histerektomi, diğer kola ise platin bazlı kemoterapiyle birlikte kemoradyoterapi uygulanmaktadır. End point olarak genel ve hastaliksız sağkalım, toksisite ve hayat kalitesinin (QOL) değerlendirileceği bu çalışma halen hasta toplamaya devam etmektedir. Diğer çalışma Tata Memorial Grup tarafından 2003 de başlatılan randomize çalışma olup bu çalışmada, Evre IB2-IIB squamous servikal kanser olguları iki kola randomize edilerek 3 siklus paklitaksel+Karboplatin ve standart konkomittan kemoradyoterapi karşılaştırılmaktadır. Primer olarak genel ve hastaliksız sağkalım, sekonder olarak ta uzak metastaz ve morbititenin karşılaştırılacağı bu çalışma 2010 eylül itibariye hasta alımını tamamlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Belter U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95:43-103.
2. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet.* 2003;361:2217-25.
3. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX. International trends in incidence of cervical cancer. II: Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 86:429–435.
4. González-Martín A, González-Cortijo L, Carballo N, Garcia JF, Lapuente F, Rojo A, Chiva LM. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008 ;110:36-40.
5. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Amoroso M, Salerno MG, Maneschi F, Cuttillo G, Paratore MP, Scorpiglione N, Mancuso S. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34: 341-6.
6. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, Katsaros D, Landoni F, Lissoni A, Malzoni C, Sartori E, Scollo P, Torri V, Zola P, Mangioni C. 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;23:4137-45.
7. Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study. *Gynecol Oncol.* 2008;110:308-15.
8. Friedlander M, Kaye SB, Sullivan A, Atkinson K, Elliott P, Coppleson M, Houghton R, Solomon J, Green D, Russell P, et al. Cervical carcinoma: a drug-responsive tumor-experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. *Gynecol Oncol.* 1983;16: 275-81.
9. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced 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.
10. Benedetti-Panici P, Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *Clin Oncol.* 2002;20:179-88.

11. Eddy GL 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 ;106:362-9.
12. Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, Williams L, Creasman WT. 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 ;57:412-6.
13. Napolitano U, Imperato F, Mossa B, Framarino ML, Marziani R, Marzetti L. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib-IIIb): a long-term randomized trial. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24:51-9.
14. Cai HB, Chen HZ, Yin HH. Randomized study of pre-operative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32: 315-23.
15. N. Katsumata, H. Yoshikawa, T. Hirakawa, T. Saito, K. Kuzuya, T. Fujii, M. Hiura, R. Tsunematsu, H. Fukuda and T. Kamura. Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102) *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 24, 18, 2006: 5013.
16. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 : 20;1:
17. Park DC, Kim JH, Lew YO, Kim DH, Namkoong SE. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;92:59-63.
18. Dueñas-Gonzalez A, López-Graniel C, González-Enciso A, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, Montalvo G, Gómez E, de la Garza J, Chanona G, Mohar A. 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.
19. D'Agostino G, Distefano M, Greggi S, Salerno M, Ferrandina G, Poerio A, Mancuso S, Scambia G. Neoadjuvant treatment of locally advanced carcinoma of the uterine cervix with epirubicin, paclitaxel and cisplatin. *Cancer ChemotherPharmacol.* 2002;49:256-60.
20. Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A, Sessa C, Colombo N, Gueli-Alletti D, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol.* 1998;9:977-80.