

EVRE IB VE IIA BULKY SERVİKS KANSERLERİNDE DÖRT FARKLI TEDAVİ MODALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İbrahim Egemen ERTAŞ, Aşkın DOĞAN, Ulaş SOLMAZ, Volkan EMİRDAR, Aykut ÖZDEMİR, Yusuf YILDIRIM

Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'ya göre evre Ib2 evre IIA2 bulky serviks kanserlerinde dört farklı tedavi modalitesinin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve yöntemler: Kliniğimizde, 1/1994 ve 1/2010 yılları arasında FIGO IB2 - IIA2 serviks kanseri tanısı alan ve tedavi edilen toplam 70 uygun hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler ve hastalıkla ilişkili karakteristikler analiz için hasta dosyalarından elde edildi. Farklı tedavi modaliteleri, radikal histerektomi ve adjuvan kemoradyoterapi (RH + KTRT), primer kemoradyoterapi (KTRT), neoadjuvan kemoterapi takiben radikal histerektomi (NAKT + RH), neoadjuvan kemoradyoterapi takiben radikal histerektomi (NAKRT + RH) hastalüksiz sağkalım (HS) ve genel sağkalım (GS) açısından Kaplan-Meier testi kullanılarak karşılaştırıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: Altmış-üç (%90) hasta evre Ib2 ve 7 hasta evre IIA2 idi. (RH + KRT), primer (KTRT), (NAKT + RH) ve (NAKRT + RH) sırası ile 32, 23, 10 ve 5 hastaya uygulandı. Ortalama takip süresi 78.1 ± 51.6 ay [dağılım: 10-210] olarak tespit edildi. Onüç (%18.6) hastada rekürrens gelişti ve 10 (%14.3) vaka hastalıktan kaybedildi. Ortalama HS ve GS sırasıyla 64.6 ± 46.7 [4-210] ve 68.2 ± 47.3 [10-210] idi. Yaşam süreleri açısından dört tedavi yöntemi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (HS için $p = 0.85$ ve GS için $p = 0.9$).

Tartışma: Bulky FIGO evre IB2 ve IIA2 serviks kanserli hastalarda dört farklı tedavi modalitesinin etkinliği sağkalım açısından benzerdir.

Anahtar kelimeler: Bulky evre 1b-2a serviks kanseri, neoadjuvan kemoterapi, neoadjuvan radyoterapi, primer radyokemoterapi, radikal histerektomi
Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 1, Sayfa: 42- 7

THE COMPARISON OF FOUR DIFFERENT TREATMENT MODALITIES IN BULKY STAGE IB VE IIA CERVIX CANCERS

SUMMARY

Aim: To compare the effectiveness of four different treatment modalities in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Ib2 and IIA2 bulky cervix cancers.

Material and method: Totally, $n = 70$ eligible women with bulky (≥ 4 cm) FIGO Ib2 - IIA2 cervical cancer diagnosed and treated at our clinic between the years of 1/1994 - 1/2010 were investigated retrospectively. Data regarding demographic and disease related characteristics were obtained for analysis from patients' files. Different treatment modalities (radical hysterectomy followed by adjuvant chemoradiation (RH + CTRT); primary chemoradiotherapy (CTRTR); neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy (NACT + RH) and neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical hysterectomy (NACRT + RH) were compared in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) by Kaplan-Meier test. A p value of less than 0.05 was accepted as statistically significant.

Yazışma adresi: Dr. İbrahim Egemen Ertaş, Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İzmir
Tel: (505) 740 42 06
e-posta: drertas@gmail.com

Alındığı tarih: 10.05.2012, revizyon sonrası alınma: 18.10.2012, kabul tarihi: 14.11.2012, online yayın tarihi: 15.11.2012

Results: Sixty-three patients (90%) had Stage Ib2 and seven (10%) had stage Ila2 disease. (RH + CRT), primary (CTRT), (NACT + RH) and (NACRT + RH) were performed to 32, 23, 10 and 5 patients, respectively. Mean follow-up period was 78.1 ± 51.6 months [range: 10-210]. Thirteen patients (18.6%) developed recurrence and 10 (14.3%) died from disease. Mean DFS and OS were 64.6 ± 46.7 [4-210] and 68.2 ± 47.3 [10-210] months; respectively. No statistically significant difference was found in terms of survival between four treatment methods ($p = 0.85$ for DFS and $p = 0.9$ for OS).

Conclusion: The effectiveness of four treatment modalities were similar in terms of survival for patients with bulky FIGO stage Ib2 and Ila2 cervical cancers.

Key words: Bulky stage 1b-2a cervix cancer, primary chemoradiotherapy neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant radiotherapy, radical hysterectomy, *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 1, Pages: 42- 7*

GİRİŞ

Serviks kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında meme kanserinin ardından mortalitesi en yüksek ikinci kanserdir ve ileri evrede olan hastaların prognozu kötü seyretmektedir⁽¹⁻³⁾. Erken evre serviks kanseri olan kadınlarda tip III radikal histerektomi ve pelvik/ para-aortik lenfadenektomi standart tedavi seçeneğidir. Fakat, yalnız cerrahi uygulanan hastalarda nüks riski %30'lara ulaşmaktadır^(2,3). Nüks oranları yüksek seyreden; 4 cm ve üzeri servikal tümörlü olgularda tedavi seçenekleri literatürde halen tartışmalıdır. Bu bağlamda, lokal ileri evre bulky serviks kanserinde 4 farklı tedavi modalitesi uygulanmaktadır. Bunlar; radikal histerektomi sonrası adjuvan kemoradyoterapi (RH + KTRT), primer kemoterapi ve radyoterapi (KTRT), neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal histerektomi (NAKT+RH) ve neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası radikal histerektomi (NAKTRT + RH)'dir (1-5).

Evre IB-IIA serviks kanserlerinde uygulanan radikal cerrahi ile radyoterapinin karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada, iki tedavi seçeneğini 5 yıllık genel sağkalım oranları benzer şekilde (%70-95 arasında) saptanmıştır⁽⁴⁾. Derin stromal invazyon (DSİ), lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ), parametrial invazyon (PI), lenf nodu metastazı (LNM) ve bulky tümörü olup; rekürrens açısından yüksek riskli hastalara postoperatif adjuvan RT tedavisi uygulanmaktadır⁽³⁻⁵⁾. Tedavi seçeneği ne olursa olsun evre IB2, 4cm den büyük bulky tümörü olan hastalarda evre IB1 hastalara göre daha sık rekürrens ve daha kötü sağkalım oranları görülmektedir⁽⁵⁻⁸⁾. Tümör boyutu 3 cm den büyük olan hastalar; tümör boyutu 3 cm ve daha küçük olan hastalar ile karşılaştırıldığında 5 yıllık genel sağkalım oranlarının sırasıyla %30-60 ile %70-90 arasında

değiştirdiği görülmektedir^(7,9,10). Dünyada, evre IB2 ve IIA2 serviks kanserinin tedavi modaliteleri konusunda merkezler arasında farklılıklar ve net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu bilgiler ışığında; retrospektif çalışmamızın amacı, evre IB2 ve IIA2 serviks kanserli hastaların yönetiminde dört farklı tedavi modalitesinin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 1/1994 - 1/2010 yılları arasında hastanemizin Jinekolojik Onkoloji kliniğinde tanı konarak tedavi edilen (n = 70), FIGO evre IB2-IIA2 bulky (≥ 4 cm) tümörlü hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Demografik bilgiler ve hastaların sağkalım durumu ile ilgili veriler analiz edilmek üzere hasta dosyalarından elde edildi. Dört farklı tedavi modalitesi; radikal histerektomi sonrası adjuvan kemoradyoterapi (RH + KTRT); primer kemoradyoterapi (KTRT); neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal histerektomi (NAKT + RH) ve neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası radikal histerektomi (NAKRT + RH) hastalığız sağkalım (HS) ve genel sağkalım (GS) süreleri açısından değerlendirildi. Çalışma için etik komite onayı merkezimizden alındı.

Hematolojik, renal ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan; sekonder neoplazisi olmayan; yeni International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 kriterlerine göre histolojik olarak kanıtlanmış, 4 cm den büyük bulky evre IB2 - IIA serviks kanseri olan vakalar çalışmaya dahil edildi. Servikal tümör boyutu ve evresi; rektovajinal muayene, kolposkopi, pelvik ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinin kombinasyonu ile değerlendirildi.

Primer adjuvan kemoterapi (cisplatin 40 mg/m² haftalık) 3-5 kür ile birlikte radyoterapi tüm hastalara eksternal ve brakiterapi şeklinde uygulandı. Neoadjuvan kemoterapi üç siklus paklitaksel 60 mg/m² ve sisplatin 40 mg/m² her on günde bir ve neoadjuvan kemoradyoterapi 45 Gy eksternal beam radyoterapi ve haftalık 50 mg/m² sisplatin şeklinde uygulandı. Cerrahi planlanan hastalara, preoperatif hazırlıklar tamamlandıktan 3-4 hafta sonra cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası, adjuvan kemoterapi + brakiterapi + pelvik radyoterapi tüm hastalara uygulandı. Dokuz hastaya da adjuvan olarak genişletilmiş alan radyoterapisi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmeler Kaplan-Meier testi kullanılarak SPSS 16.0 istatistiksel paket programı (SPSS, Inc., IL, Chicago, USA) ile yapıldı ve p değeri <0.05 olanlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Altmış-üç hasta (%90) bulky FIGO evre IB2 ve 7 hasta (%10) evre IIA2 serviks kanseri olarak saptandı. Klinik olarak tümör boyutları 4.1 cm ile 10 cm arasında değişirken, ortalama tümör çapı 5 cm idi. Hastaların klinik ve cerrahi sonrası patolojik özellikleri Tablo I'de gösterilmektedir. Histolojik olarak olguların 60'ı

(%85.7) skuamöz hücreli karsinom, 6'sı (%8.5) adenokarsinom, ve 4'ü (%5.8) adenoskuamöz karsinom idi. Patoloji değerlendirme sonuçlarına göre 2 hastada (%2.85) parametrial invazyon mevcuttu. 7 hastada (%10) LVSİ ve sadece bir hastada pozitif cerrahi sınırlara rastlandı. Dokuz hastada (%12.8) pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı saptandı.

(RH + KTRT), (primer KTRT), (NAKT + RH) ve (NAKTRT + RH) sırasıyla n = 32, n = 23, n = 10 ve n = 5 hastaya uygulandı. Ortalama takip süresi 78.1 ± 51.6 ay [dağılım:10-210] olarak hesaplandı. 13 hastada (%18.6) rekürrens gelişti ve bu hastaların 10'u (%14.3) hastalık nedeniyle kaybedildi. Ortalama hastaliksiz sağkalım (HS) ve toplam genel sağkalım (GS) süreleri sırasıyla 64.6 ± 46.7 [4-210] ve 68.2 ± 47.3 [10-210] ay olarak saptandı. NAKTRT + RH grubundan bir hastada vezikovajinal fistül gelişti ve RH + KTRT grubundan bir hastada uzun dönemde üreteral stent gereksinimi duyulan hidronefroz gelişti. RH + KTRT, primer KTRT, NAKT + RH ve NAKTRT + RH gruplarında 5 yıllık hastaliksiz sağkalım ve toplam sağkalım oranları sırasıyla %(88 ± 6; 80 ± 8; 100; 80 ± 8) ve %(93 ± 4; 86 ± 4; 100; 84 ± 4) olarak saptandı. Dört tedavi modalitesi arasında sağkalım parametreleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (HS için p = 0.85 ve GS için p = 0.9), (Tablo II, Şekil 1 ve 2).

Tablo I: Çalışma hastalarının klinik ve patolojik özellikleri.

	RH + KTRT (n = 32)	KTRT (n = 23)	NAKT + RH (n = 10)	NAKTRT + RH (n = 5)
Yaş*	50 [34-65]	48 [36-70]	48 [42-59]	48 [42-50]
Tümör Tipi**				
Skuamöz hücreli karsinom	26 (81.25)	19 (82.6)	10 (100)	5 (100)
Adenokarsinom	4 (12.5)	2 (8.7)	-	-
Adenoskuamöz karsinom	2 (6.25)	2 (8.7)	-	-
Tümör Boyutu***				
4 cm	12	11	6	2
5-6 cm	17	8	4	2
7-8 cm	2	1	-	-
9-10 cm	1	2	-	1
>10 cm	-	1	-	-
FIGO Evre***				
IB2	31	17	10	5
IIA2	1	6	-	-
LVSİ***	5	-	2	-
Parametrial tutulum***	2	-	-	-
Pozitif cerrahi sınır***	1	-	-	-
Pelvik ve paraaortik metastaz***	8	-	-	1

Değerler *: median (dağılım), **: n (%), ***: n olarak verilmiştir

RH + KTRT: radikal histerektomi + adjuvan kemoradyoterapi;

KTRT: primer kemoradyoterapi;

NAKTRT + RH: neoadjuvan kemoradyoterapi + radikal histerektomi

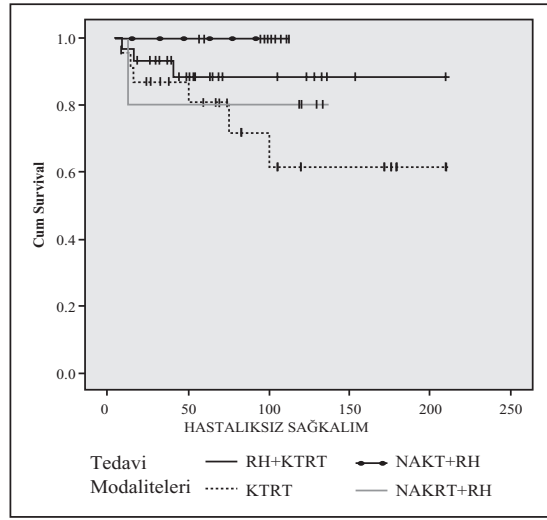
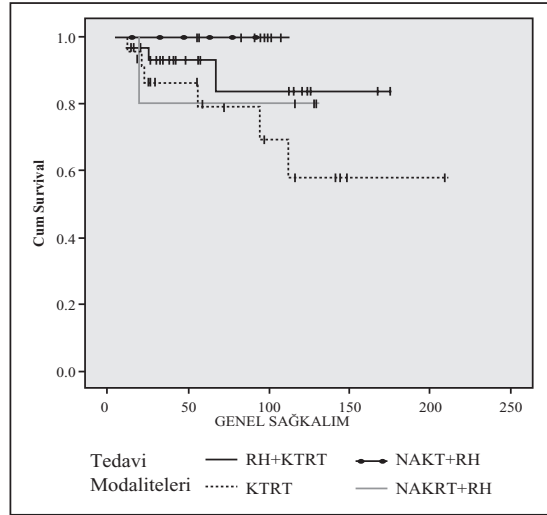
LVSİ: Lenfovasküler stromal invazyon

Tablo II: Tedavi modalitelerine göre hastaliksız ve genel sağkalım oranları.

	Tahmini 5 yıllık HS	Tahmini 5 yıllık GS
RH + KTRT	88 ± 6	93 ± 4
KTRT	80 ± 8	86 ± 4
NAKT + RH	100	100
NAKRT + RH	80 ± 8	84 ± 4
Log Rank (Mantel Cox) p	0.85	0.9

Değerler: oran (%) ± standart sapma olarak verilmiştir.

HS: Hastaliksız sağkalım GS: Genel sağkalım

**Şekil 1:** Dört farklı tedavi modalitesinin hastaliksız sağkalım eğrileri.**Şekil 2:** Dört farklı tedavi modalitesinin toplam sağkalım eğrileri.

TARTIŞMA

Dünyadaki çeşitli merkezler arasında evre IB-IIA bulky tümörlerin yönetiminde farklılıklar bulunmaktadır. Yaş, fertilitte isteği, tıbbi durum, tümör özellikleri (tümör boyutu, invazyon derinliği,

lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu metastaz durumu, ve/veya tümör histopatolojisi) gibi faktörler ve cerrahi ekibin deneyimi tedavi modalitesinin belirlenmesinde rol oynamaktadır. Radikal cerrahi ve primer radyoterapi etkinlik açısından eşit gözükse de morbidite ve komplikasyonlar açısından fark bulunmaktadır. Radikal cerrahi overyan fonksiyonların korunması ve genç hastaların erken menopozun etkilerinden korunması açısından radyoterapiye göre avantajlı görünmektedir. Cerrahi morbiditeye ek hastalığı olan veya cerrahi kontraendike olan hastalar primer radyoterapiden daha fazla fayda görebilmektedir. Evre IB-IIA bulky serviks kanseri tedavisi ile ilgili literatürde çelişkili yayınlar bulunmaktadır^(3,8,9,11). Bazı merkezler evre IB2 hastalık için primer cerrahi sonrası postoperatif radyoterapi ve/veya kemoterapi uygularken; diğerleri primer olarak kemoradyoterapiyi tercih etmektedirler. Bugün bulky serviks kanseri tedavisinde hala net bir konsensus bulunmaz iken literatürde farklı tedavi modalitelerinin etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır.

Radikal histerektomi ve radyoterapinin 5 yıllık tüm sağkalım oranları sırasıyla %78-92 ve %65-90'dır⁽¹¹⁾. Radikal cerrahi veya radyoterapinin tek başına uygulandığı evre IB bulky serviks kanseri olgularında 5 yıllık sağkalım sürelerinin uzun olmaması nedeniyle hastalığın lokal kontrolünün artırılması ve sağkalım sürelerinin uzatılması için diğer tedavi modaliteleri gündeme gelmiştir. Rushdan ve arkadaşları cerrahi ve radyoterapinin birlikte uygulandığı serviks kanseri olgularında sadece cerrahi uygulananlara göre rekürrens oranlarının anlamlı olarak azaldığını ve sağkalım sürelerinin uzadığını bildirmişlerdir⁽¹²⁾. Primer kemoradyoterapi (KTRT) bulky serviks kanserlerinde en sık tercih edilen tedavi seçeneklerinden birisidir. Bu uygulamada kemoterapötik ajanlar (özellikle sisplatin) subklinik metastazların eradikasyonunda ve radyoterapi sensitivitesinin artırılmasında etkilidir. Bu amaçla 5-fluorourasil (5-FU), hidroksiüre, ifosfamid, mitomisin-C ve bleomisin de kullanılmıştır^(13,14). Moris ve arkadaşları, lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye üstünlüğünü, sırasıyla %58 ve % 73 olan 5 yıllık sağkalım oranları ile ortaya koymuşlardır⁽¹⁵⁾. 4580 hastayı içeren orijinal bir Cochrane analizi ise sağkalım sürelerinin uzaması, progresyonsuz sağkalım, lokal ve uzak rekürrenslerin önlenmesi açısından kemoradyoterapinin etkinliğini vurgulamıştır⁽¹⁶⁾.

Pozitif lenf nodu varlığı, pozitif veya yakın cerrahi sınır ve parametrial invazyon serviks kanserinde rekürrens riskini arttırmaktadır. Bu risklere sahip hastalar radikal histerektomi sonrası adjuvan kemoradyoterapiden fayda görmektedirler^(2,3,16,17). Tümör boyutu 2 cm den büyük olan hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi eklenmesinin daha avantajlı olduğu ve 5 yıllık sağkalımda %19 gelişme olduğu bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Rezektabilite oranlarının artırılması için cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi veya neoadjuvan kemoradyoterapi kullanılabilir. Radikal cerrahi öncesi kemoterapi verilmesi tümörün küçülmesine neden olabilmekte, böylelikle yapılacak cerrahi kolaylaştırıp; görülmesi zor küçük tümöral kısımlar da daha kolay diseksiyon ve rezeksiyon imkanı sağlayabilmektedir^(18,19). Evre IB bulky servikal kanserlerde neoadjuvan kemoterapi ile eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasının karşılaştırıldığı faz III randomize çalışma bulunmamaktadır. Modarress ve arkadaşları, neoadjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapinin sağkalım üzerinde benzer etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁰⁾. Panici ve arkadaşları, lokal ileri evre serviks kanserli olgularda neoadjuvan kemoterapi sonrası radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılan grupta sadece radyoterapi alan gruba göre sağkalım oranlarında anlamlı farklılık olduğunu saptamışlardır (neoadjuvan kemoterapi kolunda 5 yıllık toplam GS ve HS oranları sırasıyla (%59 ve %55), radyoterapi kolunda ise (%44 ve %44)⁽²¹⁾. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi kullanılarak yapılan ilk randomize çalışmada evre IB skuamöz karsinom vakalarında sağkalım oranlarında belirgin artış olduğu belirtilmiştir⁽²²⁾. Türkiye'de Turan ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada; evre IB2 serviks karsinomu olan 74 hastada NAKT + RH, RH + KTRT ve primer radyokemoterapinin etkinliği değerlendirilmiş ve karşılaştırma sonuçlarına göre hiçbirinin diğerine göre sağkalım üstünlüğü sağlamadığı sonucuna varılmıştır⁽²³⁾. Özgül ve arkadaşlarının yapmış olduğu evre IB2 serviks kanserinde neoadjuvan kemoterapiye yanıtı belirleyen faktörlerin değerlendirildiği 36 vakayı içeren diğer bir çalışmada, neoadjuvan kemoterapinin daha yaşlı hastalarda etkin olduğu belirtilmekle beraber tümör boyutu, patolojisi, kemoterapi protokolü ve kür sayısı gibi faktörlerin etkili olmadığı belirtilmiştir⁽²⁴⁾. Bizim serimizde, 5 yıllık toplam sağkalım sırasıyla RH +

KTRT için %93 ± 4, NAKT + RH için %100 ve primer kemoradyoterapi için %86 ± 4 olarak saptanmıştır. Bu veriler ışığında, çalışmamızın sonuçları daha önce yapılmış diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde bulunmuştur.

Bu çalışmanın zayıf noktasını özellikle NAKRT + RH grubundaki hasta sayısının azlığı oluşturmaktadır. Buna rağmen, analiz sonuçlarımız evre IB2 ve IIA2 bulky serviks kanserlerinin yönetimi açısından önemli ipuçları vermektedir. Çalışmamızın farklı yanı ise; yazarların en iyi bilgisine göre bulky serviks kanseri yönetiminde dört farklı tedavi modalitesinin etkinliğini araştıran Türkiye'deki ilk çalışma olmasıdır.

SONUÇ

Evre IB2 ve IIA2 bulky serviks kanserlerinde dört farklı tedavi modalitesinin sağkalım sonuçları üzerine etkinliğinin benzer olduğu bulunmuştur. Ayrıca bulky serviks kanserleri yönetiminde; tedavi kararı bireyselleştirilmeli ve yaş, hastalığın evresi, tıbbi durumu ve tümör ile ilişkili faktörler gözetilerek; minimum komplikasyonla en iyi sonucu sağlayacak tedavi şekli planlanmalıdır. Evre IB2 ve IIA2 bulky serviks kanserli hastalarda tedavi modalitelerinin etkinliğinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol.* 2007; 25(10): 2952- 65.
2. Dreyer G. Operative management of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005; 19(4): 563- 76.
3. Kesic V. Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(8): 832- 7.
4. Landoni F, Manco A, Colombo A, Placa A, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997; 350(9077): 535- 40.
5. Hosaka M, Watari H, Takeda M, Moriwaki M, Hara Y, Todo Y, et al. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J. Obstet Gynaecol. Res.* 2008; 34(4): 552- 6.

6. Delgado G, Bundy BN, Fowler Jr WC, 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.
7. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer.* 1992; 69(11): 2796- 806.
8. Homesley HD, Raben M, Blake DD, Ferree CR, Bullock MS, Linton EB, et al. Relationship of lesion size to survival in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix uteri treated by radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet.* 1980; 150(4): 529- 31.
9. Thoms WW Jr, Eifel PJ, Smith TL, Morris M, Delclos L, Wharton JT, et al. Bulky endocervical carcinoma: a 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23(3): 491-9.
10. Gauthier P, Gore I, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW Jr, Hatch KD. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1985; 66(4): 569- 74.
11. Petsuksiri J, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Suntornpong N, Thephamongkhol K, Dankulchai P, et al. Treatment options in bulky stage IB cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(6): 1153- 62.
12. Rushdan MN, Tay EH, Khoo-Tan HS, Lee KM, Low JH, Ho TH, et al. Tailoring the field and indication of adjuvant pelvic radiation for patients with FIGO stage Ib lymph nodes-negative cervical carcinoma following radical surgery based on the GOG scorea pilot study. *Ann Acad Med Singapore.* 2004; 33(4): 467- 72.
13. Fu KK. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer.* 1985; 55(9): 2123- 30.
14. Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR, Deppe G, Reddy S, O'Connor DM. Hydroxyurea, 5- fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: A phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 1997; 66(2): 262- 7.
15. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-riskcervical cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(15): 1137- 43.
16. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 4: CD002225.
17. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3: CD002225.
18. Robova H, Halaska M, Pluta M, Skapa P, Strnad P, Lisy J, Rob L. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20(11 Suppl2): 42- 6.
19. Morice P, Uzan C, Zafrani Y, Delpech Y, Gouy S, Haie-Meder C. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 107(1 Suppl 1): 122- 4.
20. Modarress M, Maghami FQ, Golnavaz M Behtash N, Mousavi A, Khalili GR. Comparative study of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy effects before radical hysterectomy in stage IB-IIB bulky cervical cancer and with tumor diameter greater than 4 cm. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15(3): 483- 8.
21. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 179- 88.
22. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, 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.
23. Turan T, Yildirim BA, Tolunay G, Boran N, Yıldız F, Köse MF. Experience in stage IB2 cervical cancer and review of treatment. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2010; 11: 27- 37.
24. Ozgul N, Turan T, Kucukelci I, Tulunay G, Born T, Ozer S, et al. The factors which is predict the response to neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 cervical cancer. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2008; 9(3): 152- 7.