

Place de la chimiothérapie dans les cancers du col utérin

P. MATHEVET ^{1, 2 *}, J.-D. TIGAUD ¹
(Bron)

Résumé

Le cancer du col utérin reste relativement fréquent malgré le dépistage. Il s'agit d'un cancer de la femme jeune, aussi il semble donc logique de proposer un traitement le plus optimal possible pour obtenir des chances de guérison élevées. Ceci est d'autant plus important que le nombre de cas de cancer du col utérin découverts à un stade avancé (\geq à un stade IB2) est non négligeable.

Actuellement, la chimiothérapie est essentiellement utilisée à titre de potentialisant pour majorer l'efficacité de la radiothérapie. Ainsi, les principes thérapeutiques pour les cancers de stade précoce reposent sur une chirurgie complétée en cas de facteurs pronostiques défavorables par une radiochimiothérapie pelvienne adjuvante. Pour les cancers de stade avancé, le traitement de base repose sur une radiochimiothérapie dont l'extension est adaptée en fonction des données d'une évaluation ganglionnaire lombo-aortique. La drogue de potentialisation validée est le cisplatine.

1 - Hôpital femme-mère-enfant - Service de gynécologie - 59 boulevard Pinel -
69677 Bron cedex

2 - Université Lyon I - 69008 Lyon

Correspondance : patrice.mathevet@chu-lyon.fr

Dans le cadre des cancers très avancés et/ou en récurrence, la chimiothérapie gagne en efficacité. Des protocoles de polychimiothérapie comprenant du cisplatine se montrent assez efficaces, mais au prix d'une toxicité non négligeable. La chimiothérapie adjuvante reste en cours d'évaluation dans le traitement des cancers du col. Il en est de même en situation néo-adjuvante, à l'exception des jeunes femmes présentant un cancer du col entre 3 et 6 cm de diamètre et souhaitant préserver leur fertilité. Dans cette indication, un traitement par chimiothérapie première associé à une intervention de Dargent peut permettre l'obtention de grossesse.

Mots clés : cancer du col, chimiothérapie, radiothérapie, cisplatine

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Patrice Mathevet, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Malgré le dépistage cytologique, le cancer du col utérin reste un cancer non rare en France. Environ 3 000 cas sont observés chaque année. La particularité du cancer du col utérin tient à son caractère induit par l'HPV et aussi au jeune âge des patientes touchées. En effet, le pic d'incidence de ce cancer se situe dans la tranche d'âge 45 à 50 ans [1].

Il semble donc logique de proposer un traitement le plus optimal possible pour obtenir des chances de guérison élevées chez ces jeunes patientes. Ceci est d'autant plus important que le nombre de cas de cancer du col utérin découverts à un stade avancé (\geq à un stade IB2) est non négligeable (environ 40 % des cas).

Classiquement le traitement du cancer du col utérin repose sur la radiothérapie et/ou la chirurgie. Cependant les approches utilisant la chimiothérapie ne sont pas récentes. En particulier depuis la fin des années 90, il est clairement démontré grâce à plusieurs études multicentriques que l'utilisation d'un traitement de chimiopotentialisation associé à la radiothérapie permettait d'augmenter l'efficacité de celle-ci de manière non négligeable [2-4].

Actuellement, les principes thérapeutiques de la prise en charge des cancers du col utérin sont les suivants [5] :

- pour les cancers de stade précoce (stades IA, IB1, IIA1), les principes thérapeutiques reposent sur une chirurgie comportant pour un stade IA2 à IIB1 une hystérectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne et identification du ganglion sentinelle. Cette chirurgie se fait habituellement par voie laparoscopique et est complétée en cas de facteurs pronostiques défavorables (présence d'embolies lympho-vasculaires en quantité importante, résection incomplète, atteinte ganglionnaire pelvienne, atteinte paramétriale...) par une radiochimiothérapie complémentaire pelvienne. Il est à noter que certaines équipes conseillent la réalisation d'une curiethérapie première en cas de cancer de plus de 2 cm de diamètre. De même, certains centres ne réalisent que des traitements de radiochimiothérapie exclusifs pour les cancers du col correspondant à ces stades ;
- pour les cancers de stade avancé (\geq à IB2 et à IIA2), le traitement de base comporte une stadification avec évaluation ganglionnaire lombo-aortique (de préférence coelioscopique) puis une radiochimiothérapie dont l'extension est adaptée en fonction des données du curage ganglionnaire lombo-aortique.

Aussi à l'heure actuelle, la seule place validée pour l'utilisation d'une chimiothérapie dans la prise en charge des cancers du col est celle de son association à la radiothérapie pour en potentialiser l'efficacité [5]. Le jeune âge des patientes touchées par le cancer du col utérin aboutit à une recherche d'obtention des taux de guérison les plus élevés possibles, ainsi que de démarches d'éventuelles préservations de la fertilité. Cette évolution amène à un développement actuel de chimiothérapie dans plusieurs indications qui sont :

- le traitement des récidives ou des stades IV,
- l'utilisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante avant chirurgie et/ou radiothérapie dans un cadre de cancer du col utérin avancé, voire dans certaines formes de cancer précoce avec des facteurs de pronostic médiocre (essentiellement taille tumorale entre 2 et 4 cm),

- l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie pour augmenter l'efficacité des thérapeutiques dans la prise en charge des cancers de stade avancé,
- et éventuellement la préservation de la fertilité en cas de cancer du col utérin relativement avancé.

Nous allons donc évaluer les différentes indications potentielles de la chimiothérapie dans les cancers du col utérin selon les axes précédemment évoqués.

I. UTILISATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE EN TANT QUE POTENTIALISANT DE LA RADIOTHÉRAPIE

Les principales études [2-4] ayant montré le bénéfice d'une chimiopotentialisation ont été publiées à la fin des années 1990 avec essentiellement comme traitement de chimiopotentialisation le cisplatine de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie à la dose de 40 mg/m². Une méta-analyse de ces études publiée en 2001 montre que le bénéfice absolu de l'utilisation d'une chimiopotentialisation est de 16 % sur la survie sans récurrence et de 12 % sur la survie globale [6].

Depuis, différents essais (de phase II essentiellement) ont été mis en place pour évaluer d'autres drogues de chimiopotentialisation [7-12]. Les principaux travaux sont centrés sur l'utilisation du carboplatine qui présente une toxicité diminuée par rapport au cisplatine mais dont l'efficacité reste à démontrer [7]. D'autres études utilisent d'autres drogues de chimiothérapie [8, 9] ainsi que des thérapies ciblées (Erbitux[®] = anticorps anti R-EGF et Avastin[®] = anticorps anti VEGF) [9, 10]. Cependant, les effectifs de ces études sont trop faibles pour permettre de positionner ces thérapeutiques comme une alternative au cisplatine. Une étude récente intéressante a étudié une intensification de la dose de cisplatine avec une tolérance correcte et surtout une amélioration de l'efficacité thérapeutique [12]. Ainsi, le cisplatine à dose à 75 mg/m² toutes les trois semaines réalisé trois fois au cours de la radiothérapie semble plus efficace que le cisplatine hebdomadaire tel que classiquement préconisé [12]. Une dernière étude a permis de mettre en évidence une meilleure efficacité dans les adénocarcinomes du col utérin, une chimiopotentialisation associant cisplatine et paclitaxel (Taxol[®]) par rapport au cisplatine seul [11]. Le contrôle local et la survie sans récurrence étaient améliorés dans le groupe associant les deux chimiothérapies.

Au total, à l'heure actuelle, le cisplatine hebdomadaire reste une référence. L'évolution chez les patientes pour lesquelles le cisplatine est contre-indiqué, ou qui risquent de ne pas bien le supporter, est de proposer le carboplatine comme chimiopotentialisant. L'évolution future pourrait se faire vers une individualisation des traitements en fonction des types histologiques, et l'intensification des doses de chimiothérapie.

II. APPORT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS EN RÉCIDIVE ET LES CANCERS MÉTASTATIQUES D'EMBLÉE

Ce type de situation est intéressant car il permet d'évaluer différents protocoles de chimiothérapie tant du point de vue de leur efficacité que de leur tolérance. Il est cependant à noter que dans le cadre de la majorité de ce type d'études, les formes métastatiques d'emblée ne sont pas différenciées des récidives, or l'impact des traitements antérieurs (réalisés précédemment dans le cadre des récidives) est un élément très important de l'efficacité de la chimiothérapie [13]. En effet, les troubles de la vascularisation observés après une chirurgie et une radiothérapie avec éventuelle chimiopotentialisation sont associés à une chimio-résistance et une radio-résistance importante [14]. De plus, la tolérance hématologique après une radiothérapie pelvienne qui a inclus dans son champ d'irradiation la partie basse de la colonne vertébrale ainsi que le pelvis osseux est nettement altérée par rapport à une patiente qui n'a pas été irradiée. Le dernier élément à prendre en compte est que ces situations ne sont habituellement pas curables, et que donc la chimiothérapie doit permettre de prolonger la vie des jeunes femmes touchées tout en leur assurant une qualité de vie satisfaisante.

Une analyse très complète (pratiquée en 2003) de l'efficacité des monothérapies de chimiothérapie montrait que les traitements les plus efficaces sont le cisplatine, la vindésine, la bléomycine et l'ifosfamide obtenant en général un taux de réponses aux alentours de 23 % [15]. Actuellement, le cisplatine est considéré comme la drogue de référence du fait de son activité dans cette situation. Cependant, ses effets secondaires ne sont pas négligeables.

Concernant les polychimiothérapies, de nombreux protocoles ont été proposés et il est difficile de réaliser une évaluation précise et comparable de l'ensemble des protocoles. L'ajout de l'ifosfamide au

cisplatine permet d'obtenir un gain en survie sans récurrence dans plusieurs études [16, 17]. Il en est de même pour l'ajout du paclitaxel [17-19] ainsi que le topotecan [20-22]. D'ailleurs, il est à noter que cette dernière drogue de chimiothérapie a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour les cancers du col en rechute. Le protocole de polychimiothérapie qui semble le plus efficace correspond à l'association cisplatine, ifosfamide et paclitaxel (protocole TIP) [23, 24]. Ce protocole permet d'obtenir des taux de réponses de l'ordre de 60 % [23]. Cependant sa tolérance, en particulier hématologique, reste très médiocre nécessitant l'utilisation complémentaire systématique de facteurs de croissance hématologique. Ce protocole est donc proposé essentiellement aux femmes jeunes pour lesquelles une chimiothérapie relativement intensive serait assez bien tolérée. Une variante de ce protocole a été évaluée en cas d'histologie de type adénocarcinome, l'ifosfamide est alors remplacé par l'épirubicine (protocole TEP) avec des résultats intéressants mais portant sur de petits effectifs [18].

Par ailleurs, quel que soit le protocole utilisé, il est clairement démontré que les taux de réponses à la chimiothérapie sont très altérés lorsqu'il y a eu une irradiation préalable et en particulier une chimio-potentialisation concomitante à la radiothérapie à base de cisplatine. Dans ces cas-là, les taux de réponses passent d'une valeur de l'ordre de 80 % à des valeurs entre 20 et 30 % [13].

Au total, en cas de forme métastatique d'emblée ou de récurrence non traitable par les thérapeutiques classiques, l'utilisation d'une chimiothérapie peut être proposée. Il faut alors tenir compte des traitements préalables et de la rapidité de la rechute. Lorsque la patiente a eu du cisplatine en traitement de potentialisation de la radiothérapie, et que l'intervalle entre le traitement initial et la rechute est bref, on doit estimer que la patiente est réfractaire au cisplatine et le pronostic est très médiocre. On peut donc dans ce cas-là proposer un traitement par carboplatine plus paclitaxel, ou du topotecan hebdomadaire, ou de la vinorelbine (+/- carboplatine). En cas d'intervalle libre long entre le traitement initial et la rechute ou en cas d'absence de cisplatine comme chimio-potentialisant de la radiothérapie, il semble logique de débiter par un protocole associant le cisplatine soit au topotecan, soit à l'ifosfamide et au paclitaxel (protocole type TIP) en cas de type histologique de type épidermoïde. Pour les adénocarcinomes, 2 autres options sont le carboplatine + paclitaxel ou le protocole TEP.

III. APPORT D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE DANS LA SÉQUENCE THÉRAPEUTIQUE

III.1. Les cancers du col utérin localement avancés

Les cancers du col utérin avancés sont traités classiquement par une radiochimiothérapie pelvienne associée éventuellement à un champ d'irradiation lombo-aortique en cas d'extension ganglionnaire importante. Il s'agit du traitement standard qui a montré les meilleures chances de guérison pour ces formes de mauvais pronostic. Il n'en reste pas moins que les taux d'échecs et de rechutes pour ces cancers de stade IB2 et au-dessus sont de l'ordre de 25 à 30 % avec le traitement de radiochimiothérapie [2, 3].

Aussi, certains auteurs ont proposé l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante en complément de ce traitement. Plusieurs études ont été publiées dans cette indication. Les résultats sont difficiles à analyser en raison de protocoles de chimiothérapie très variables tant en type de drogues utilisées qu'en nombre de cures pratiquées. L'utilisation du cisplatine ou de l'association carboplatine + paclitaxel en adjuvant retrouve parfois un léger bénéfice carcinologique mais essentiellement chez les patientes présentant une extension ganglionnaire importante (en particulier en lombo-aortique) [25-28]. Une étude récente de phase III a été publiée sur des effectifs importants de cancers du col localement avancés (515 patientes). Elle montre que l'utilisation de l'association cisplatine + gemcitabine en tant que radio-potentialisant complétée par 2 cycles de cisplatine + gemcitabine en adjuvant fait mieux que la radiochimiothérapie seule (avec cisplatine de potentialisation), la survie sans récurrence à 3 ans étant de 74,4 % *versus* 65 % et la survie globale est elle aussi améliorée [29]. Cependant, il est à noter que 2 morts toxiques ont été observées dans le bras cisplatine + gemcitabine. On retrouve ainsi une donnée préalablement mise en évidence : la tolérance hématologique d'une chimiothérapie adjuvante est très médiocre à cause très probablement de l'irradiation pelvienne et lombo-sacrée préalable.

À l'heure actuelle, les données restent trop parcellaires pour recommander une chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du col avancé traité par radiochimiothérapie, y compris en cas d'atteinte ganglionnaire étendue.

III.2. Les cancers du col débutants

Des études ont analysé l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante après chirurgie première en cas de facteurs histologiques de mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire, extension paramétriale, embolies lympho-vasculaires en nombre important...). Dans cette indication les bénéfices d'une chimiothérapie adjuvante n'ont pas été démontrés [26, 30]. Et la Cochrane database a récemment conclu que dans cette indication, il n'était pas certain que la chimiothérapie adjuvante apportait un bénéfice carcinologique, mais que par contre elle entraînait une toxicité aiguë non négligeable [31].

Aussi la recommandation actuelle est l'utilisation d'une radiochimiothérapie adjuvante dans le cas de facteurs histologiques de mauvais pronostic après chirurgie pour un cancer du col débutant (stades IA2-IB1-IIA1). Le bénéfice d'une chimiothérapie par cisplatine a été démontré dans cette indication [31].

IV. APPORT D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE

Cette séquence thérapeutique a été proposée depuis de nombreuses années [32]. Elle est essentiellement intéressante dans les régions du monde où l'accès à des services de radiothérapie est difficile voire impossible. Dans cette hypothèse, il a été envisagé de traiter les cancers avancés par une chimiothérapie première afin d'obtenir une réduction de la masse tumorale et de pouvoir réaliser ensuite une chirurgie d'exérèse optimale [32].

Les nombreuses études publiées dans les cas de cancers avancés traités par chimiothérapie première puis hystérectomie élargie avec curage pelvien montrent habituellement des résultats carcinologiques au mieux comparables avec ceux obtenus par la radiothérapie exclusive avec chimiothérapie [33-38]. La Cochrane database a conclu que dans cette indication, il n'était pas certain que la chimiothérapie néo-adjuvante apporte un bénéfice carcinologique [39]. L'intérêt essentiellement d'une chimiothérapie néo-adjuvante avant chirurgie est donc essentiellement limité aux régions du monde où l'accès à une radiothérapie de qualité n'est pas possible. Dans ces pays les meilleures chances de guérison des cancers du col localement avancés reposent sur la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante

avec un sel de platine (le meilleur protocole n'est pas clairement défini), complétée en cas de bonne réponse par une chirurgie radicale.

En ce qui concerne nos régions, la proposition d'une chimiothérapie néo-adjuvante avant radiochimiothérapie pour un cancer du col avancé n'a pour le moment pas montré de bénéfice carcinologique [37]. Il apparaît même dans certaines études un impact négatif de l'utilisation d'une chimiothérapie première dans certaines circonstances. Ainsi une dose trop faible de cisplatine et/ou la réalisation des nombreuses cures de chimiothérapie première a un effet négatif par très probablement la sélection de clones cellulaires tumoraux résistants [32]. Les études futures doivent donc s'orienter vers des protocoles de chimiothérapie courts et avec des intensités de doses satisfaisantes.

La place de la chimiothérapie néo-adjuvante apparaît actuellement très réduite dans nos pays où une radiochimiothérapie performante est réalisée. Cependant, on peut espérer que des protocoles tels que l'association TIP (ou TEP pour les adénocarcinomes du col utérin) réalisés en séquences courtes de chimiothérapie première puissent apporter un bénéfice à des patientes à haut risque de rechute (avec envahissement ganglionnaire massif et/ou lombo-aortique).

V. UTILISATION D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE POUR PRÉSERVER LA FERTILITÉ EN CAS DE CANCER DU COL UTÉRIN NON ACCESSIBLE À UNE CHIRURGIE D'EMBLÉE

Les cancers du col touchent malheureusement les femmes jeunes. Il n'est pas rare que celles-ci souhaitent préserver leur fertilité. Ce désir a pu être heureusement solutionné depuis quelques années grâce à l'intervention de trachélectomie élargie associée à un prélèvement ganglionnaire pelvien. Cette intervention développée par le Professeur Dargent a permis à de très nombreuses femmes d'obtenir une grossesse tout en bénéficiant d'un traitement chirurgical carcinologiquement optimal. Les indications de cette intervention amènent à exclure les patientes qui présentent des lésions de plus de 2 à 3 cm de diamètre ou présentant une extension ganglionnaire [40]. Récemment, à l'instigation de plusieurs équipes, il a été proposé de réaliser une chimiothérapie première, avec ensuite une intervention de trachélectomie élargie associée à un curage ganglionnaire pelvien pour des tumeurs du col utérin de stade IB1 de gros diamètre ou de stade IB2

débutant [41-44]. Les protocoles de chimiothérapie proposés sont ceux qui ont montré une efficacité notable dans les études consacrées au cancer du col avancé : essentiellement l'association paclitaxel, ifosfamide et cisplatine, avec éventuellement l'épirubicine à la place d'ifosfamide pour les adénocarcinomes du col utérin. Trois ou quatre cures de ces protocoles de chimiothérapie sont réalisées (afin de ne pas trop sélectionner de clones cellulaires résistants), et en cas de bonne réponse tumorale, un traitement conservateur utérin est alors proposé. Les patientes traitées dans le cadre de ces protocoles sont très peu nombreuses au niveau mondial. Il s'agit pour le moment de moins de 30 cas qui ont été rapportés, mais les résultats semblent favorables. Et, bien qu'il faille être prudent en l'absence de suivi prolongé, le risque de rechute semble pour le moment très réduit, et des grossesses avec naissance d'enfants vivants en bonne santé ont été obtenues [44]. Ainsi notre équipe a traité 12 patientes dans le cadre de cette approche thérapeutique avec une réponse tumorale satisfaisante dans l'immense majorité des cas (8 réponses complètes et 4 réponses partielles). Une préservation utérine a été réalisée dans tous les cas et deux patientes ont eu une grossesse (avec naissance d'un enfant vivant en bonne santé et une grossesse en cours). Pour le moment, avec un suivi moyen de 26 mois, aucune rechute n'a été observée. Les figures 1 et 2 montrent l'efficacité observée des protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante dans cette indication.

CONCLUSION

Ainsi pendant de nombreuses années, les cancers du col utérin étaient estimés comme étant réfractaires à la chimiothérapie. Actuellement, la chimiothérapie à base de cisplatine s'est imposée comme une drogue très importante par son action chimiopotentialisatrice qui permet une augmentation de l'efficacité de la radiothérapie. Cette action est observée aussi bien lors du traitement par radiochimiothérapie des cancers avancés qu'en adjuvant après traitement chirurgical de cancers débutants.

Dans le cadre des cancers très avancés et/ou en récurrence, la chimiothérapie gagne petit à petit en efficacité. Les protocoles de type TIP ou TEP semblent les plus efficaces, mais au prix d'une toxicité non négligeable qui cependant reste tolérable chez les femmes jeunes affectées par cette tumeur.

Figure 1 - Cancer malpighien de 45 mm de diamètre (stade IB2) chez une jeune femme de 24 ans. État avant traitement



Figure 2 - Même patiente après 4 cures de chimiothérapie néo-adjuvante par le protocole TIP. Excellente réponse clinique



Pour le moment, la chimiothérapie adjuvante n'a pas de place dans le traitement des cancers du col. Il en est de même en situation néo-adjuvante, à l'exception des jeunes femmes présentant un cancer du col entre 3 et 6 cm de diamètre et souhaitant préserver leur fertilité. Dans cette indication, un traitement par chimiothérapie première puis, en cas de bonne réponse, une intervention de Dargent, peut permettre l'obtention de grossesse. Cependant ce type de traitement ne doit être réalisé que dans le cadre de centres pratiquant une activité de recherche avec consentement éclairé des patientes et évaluation prospective des résultats.

Le futur paraît prometteur avec le développement des thérapies ciblées [45, 46]. De nombreuses pistes donnent des résultats intéressants :

- Avastin® qui est un anticorps monoclonal agissant sur VEGF. Son efficacité intéressante est à rattacher avec l'expression accrue de VEGF induite par l'action des HPVs [45] ;
- des bénéfices similaires attendus des inhibiteurs des tyrosine-kinases ;
- une bonne efficacité expérimentale observée des agents ciblant l'hypoxie (tirapazamine, sanazol) en association avec la radiothérapie ou la chimiothérapie ;
- un intérêt potentiel des inhibiteurs de R-EGF, en raison de l'action de E5 de HPV qui entraîne une expression accrue de R-EGF ;
- l'utilisation de drogues de chimiothérapie en nano-particules pour améliorer leur efficacité...

Bibliographie

- [1] <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/index.htm>.
- [2] Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM and Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
- [3] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA *et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
- [4] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL and Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin *versus* hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348.
- [5] <http://asfog.free.fr/images/stories/PDF/referentiels/ReferentielSFOGcoluterin-final.pdf>
- [6] Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Colingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-786.
- [7] Katanyoo K, Tangjitgamol S, Chongthanakorn M, Tantivatana T, Manusirivithaya S, Rongsriyom K, Cholpaisal A. Treatment outcomes of concurrent weekly carboplatin with radiation therapy in locally advanced cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2011 Dec; 123(3):571-6.
- [8] Domingo E, Lorvidhaya V, de Los Reyes R, Syortin T, Kamnerdsupaphon P, Lertbutsayanukul C, Vito-Cruz E, Tharavichitkul E, Jin K, Yoshihara M, Cupino N, Lertsanguansinchai P. Capecitabine-based chemoradiotherapy with adjuvant capecitabine for locally advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: phase II results. *Oncologist* 2009 Aug;14(8):828-34.
- [9] Suh DH, Kim K, Kim JW. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2011. *J Gynecol Oncol* 2012 January;23(1):53-64.
- [10] Scheffer TE, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W Jr, Gaffney DK. A phase-II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jul 15;83(4):1179-84.
- [11] Nagai Y, Toita T, Wakayama A, Nakamoto T, Ooyama T, Tokura A, Inamine M, Kudaka W, Murayama S, Aoki Y. Concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. *Anticancer Res* 2012 Apr;32(4):1475-9.
- [12] Ryu SY, Lee WM, Kim K, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Cho CK, Nam BH, Lee ED. Randomized clinical trial of weekly *versus* triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov 15;81(4):e577-81.
- [13] Hisamatsu T, Mabuchi S, Yoshino K, Fujita M, Enomoto T, Hamasaki T, Kimura T. Prediction of progression-free survival and response to paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent or advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012 May;22(4):623-9.
- [14] Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2010 Jan;116(1):44-9.
- [15] Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J* 2003 Sep-Oct;9(5):425-32.
- [16] Moutzios G, Dimopoulos MA, Bamias A, Vourli G, Kalofonos H, Aravantinos G, Fountzilas G, Papadimitriou CA. Randomized multicenter phase II trial of cisplatin and ifosfamide with or without paclitaxel in recurrent or metastatic carcinoma of the uterine cervix: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol* 2009 Aug;20(8):1362-8.

- [17] Kimura T, Miyatake T, Ueda Y, Ohta Y, Enomoto T, Kimura T, Kamiura S. Cervical non-squamous carcinoma: an effective combination chemotherapy of taxane, anthracycline and platinum for advanced or recurrent cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 Oct;164(2):200-4.
- [18] Takekuma M, Hirashima Y, Ito K, Tsubamoto H, Tabata T, Arakawa A, Itani Y, Furukawa N, Murakoshi H, Takeuchi S. Phase II trial of paclitaxel and nedaplatin in patients with advanced/recurrent uterine cervical cancer: a Kansai Clinical Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012 Sep;126(3):341-5.
- [19] Kitagawa R, Katsumata N, Ando M, Shimizu C, Fujiwara Y, Yoshikawa H, Satoh T, Nakanishi T, Ushijima K, Kamura T. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012 May;125(2):307-11.
- [20] Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4649-55.
- [21] Kurtz JE, Freyer G, Joly F, Gladieff L, Kaminski MC, Fabbro M, Floquet A, Hardy-Bessard AC, Raban N, Ray-Coquard I, Pujade-Lauraine E; GINECO Group, France. Combined oral topotecan plus carboplatin in relapsed or advanced cervical cancer: a GINECO phase I-II trial. *Anticancer Res* 2012 Mar;32(3):1045-9.
- [22] Mancini N, Marchetti C, Di Tucci C, Giorgini M, Esposito F, Palaia I, Musella A, Perniola G, Carrone A, Benedetti Panici P. A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin®) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011 Aug;122(2):285-90.
- [23] Lissoni AA, Colombo N, Pellegrino A, Parma G, Zola P, Katsaros D *et al.* A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) *versus* paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian collaborative study. *Ann Oncol* 2009;20(4):660-5.
- [24] Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G, Vorgias G, Karvounis N, Tsavaris N, Daladimos T, Kalinoglou N, Malamos N, Akkrivos T, Karabelis A. Evaluation of the paclitaxel-ifosfamide-cisplatin (TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J Cancer* 2009 Oct 6;101(7):1059-65.
- [25] Abe A, Furumoto H, Nishimura M, Irahara M, Ikushima H. Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer with lymphadenopathy. *Oncol Lett* 2012 Mar;3(3):571-576.
- [26] Kim HS, Kim MK, Kim HJ, Han SS, Kim JW. Phase II study of consolidation chemotherapy after adjuvant or primary concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin to treat high-risk early-stage or locally advanced cervical cancer. *Cancer Res Treat* 2012 Jun;44(2):97-103.
- [27] Choi CH, Lee YY, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, Nam HR, Huh SJ, Lee JH, Bae DS, Kim BG. A matched-case comparison to explore the role of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiation in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Dec 1;81(5):1252-7.
- [28] Angioli R, Plotti F, Montera R, Aloisi A, Luvero D, Capriglione S, Terranova C, Nardone CD, Muzii L, Benedetti-Panici P. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012 Jul 20.
- [29] Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H, Orlando M. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin *versus* concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011 May 1;29(13):1678-85.
- [30] Hosaka M, Watari H, Kato T, Odagiri T, Konno Y, Endo D, Mitamura T, Kikawa S, Suzuki Y, Sakuragi N. Clinical efficacy of paclitaxel/cisplatin as an adjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2012 May;105(6):612-6.
- [31] Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI,

Pohlmann PR, Stein AT. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jun 13;6:CD005342.

[32] 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;39:2470-2486.

[33] Wen H, Wu X, Li Z, Wang H, Zang R, Sun M, Huang X, Zhang Z, Cai S. A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012 Feb;22(2):296-302.

[34] Matsumura M, Takeshima N, Ota T, Omatsu K, Sakamoto K, Kawamata Y, Umayahara K, Tanaka H, Akiyama F, Takizawa K. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy plus postoperative chemotherapy but no radiotherapy for Stage IB2-IIB cervical cancer-irinotecan and platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2010 Nov; 119(2):212-6.

[35] Mossa B, Mossa S, Marziani R. Adjuvant chemotherapy *versus* radiation therapy after radical surgery in high-risk positive node stage IB/IIA cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(5):545-50.

[36] Kumar JV, Doval DC, Rao R, Rawal S. A retrospective study of patients with locally advanced cancer of the cervix treated with neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Apr; 19(3):417-22.

[37] Yin M, Zhao F, Lou G, Zhang H, Sun M, Li C, Hou Y, Li X, Meng F, Chen X. The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011 Jan;21(1):92-9.

[38] Sehoul J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, Hanker LC, Hartmann W, Richter R, Keyver-Paik MD, Oberhoff C, Heinrich G, du Bois A, Olbrich C, Simon E, Friese K, Kimmig R, Boehmer D, Lichtenegger W, Kuemmel S. A randomized

phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-R) *versus* systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Ann Oncol* 2012 Sep;23(9):2259-64.

[39] Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery *versus* surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD007406.

[40] Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007;106:132-41.

[41] Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, LeBlanc R, Roy M. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol* 2006;101:367-70.

[42] Palaia I, Musella A, Loprete E, Achilli C, Perniola G, Panici PB. Neoadjuvant chemotherapy plus fertility-sparing surgery in locally advanced cervical cancer: case report. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(1):121-2.

[43] Marchiole P, Tigaud JD, Costantini S, Mammoliti S, Buenerd A, Moran E, Mathevet P. Neoadjuvant chemotherapy and vaginal radical trachelectomy for fertility-sparing treatment in women affected by cervical cancer (FIGO stage IB-IIA1). *Gynecol Oncol* 2011 Sep;122(3): 484-90.

[44] Gottschalk E, Mangler M, Schneider A, Koehler C, Lanowska M. Pregnancy after lymphadenectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril* 2011 Jun;95(7):2431.e5-7.

[45] Monk BJ, Willmott LJ, Sumner DA. Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010 Feb;116(2):181-6.

[46] Movva S, Rodriguez L, Arias-Pulido H, Verschraegen C. Novel chemotherapy approaches for cervical cancer. *Cancer* 2009; 115:3166-80.

