

Abordaje de la paciente con recurrencia o persistencia de cáncer de cuello uterino

Autores: M. E. Alsina*, S. Cuellar*; N. Zeff*; L. Lay*; A. Nico*, A. Sánchez*; V. Cáceres**; G. Sánchez***; S. Gianni. M. Ostojich

Departamento de Ginecología. **Departamento de Oncología, Unidad funcional de Tumores Femeninos. * Departamento de Radioterapia.*

Institución: Instituto de Oncología A. Roffo

Introducción:

El cáncer de cuello uterino es cuarto tipo de cáncer mas frecuente en las mujeres de todo el mundo¹. La mortalidad por cáncer cervicouterino correspondiente a Argentina en 2017 correspondió a 7,4 defunciones por 100.000 mujeres².

A pesar de los avances en prevención primaria y secundaria en Argentina aún existe un número significativo de presentación de la enfermedad en estadios avanzados.

La cirugía, el tratamiento quimiorradiante o su combinación tienen criterio curativo tanto en estadios iniciales como en estadios localmente avanzados pero la recurrencia o persistencia post tratamiento primario completo, aún en las mejores condiciones suele ser de un 11 – 22% para el estadio FIGO IB – IIA y del 28 – 64% para el estadio IIB a IVA⁴. Las opciones terapéuticas para pacientes con enfermedad recurrente o persistente son limitadas, y el pronóstico es pobre, con una supervivencia reportada post recurrencia a los 5 años de un 5 a 15% cuando no hay posibilidad de rescate quirúrgico. El tamaño tumoral Bulky, el estadio, el tipo histológico y grado de diferenciación, son los principales factores de riesgo pudiendo afirmar que la respuesta incompleta o nula al tratamiento primario es multifactorial⁵. El manejo de la enfermedad recurrente depende principalmente de la terapéutica previamente instaurada y del sitio y extensión de la misma, siendo la localizada en área previamente irradiada la de más difícil resolución. ⁶

Objetivo:

Describir las recurrencias (R) y persistencias (P) en pacientes con cáncer de cuello uterino (CCU) analizando su diagnóstico, tratamiento y evolución.

Materiales y métodos: estudio analítico de una cohorte retrospectiva de la base de datos de 2505 pacientes del Departamento de Ginecología del Instituto Ángel H. Roffo (IOAHR). Se incluyeron a las pacientes que ingresaron en el periodo 2005 – 2018, realizaron tratamiento en el IOAHR, tuvieron seguimiento mayor o igual a 12 meses y presentaron persistencia o recurrencia de enfermedad. Se excluyeron pacientes con historia clínica incompleta, que abandonaron el tratamiento primario o perdieron seguimiento antes del año de finalizado.

Las variables a estudiar fueron edad al diagnóstico, estadio, tipo histológico, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, tratamiento primario recibido y duración del mismo. Al momento de presentar recurrencia o progresión, se describieron los métodos diagnósticos utilizados, el tipo de recurrencia, el tratamiento recibido y su evolución.

Definición:

Recurrencia: se define como el crecimiento tumoral local, regional o metástasis a distancia luego de respuesta clínica completa al finalizar el tratamiento primario y un periodo libre de enfermedad mayor o igual a 6 meses.

Persistencia: sin periodo libre de enfermedad

Estadios tempranos: incluye estadios IA1, IA2 y IB1, por estadificación FIGO 2009

Estadios avanzados: Estadios IB2, IIA 1 y 2, IIB, IIIA, IIIB, IVA y IVB, por estadificación FIGO 2009

El registro de datos y los resultados fueron introducidos en una base de datos y tabulada en el Programa Microsoft Office Excel 2015.

La sobrevida después de la recurrencia o persistencia fue calculada a partir del diagnóstico hasta la fecha de muerte o último seguimiento.

Las curvas de supervivencia se construyeron mediante el método de Kaplan – Meier y se compararon por la prueba de Mantel – Cox. Los datos fueron procesados en el programa estadístico SPSS v. 21

RESULTADOS:

De 811 pacientes ingresadas con diagnóstico de CCU entre enero de 2005 a diciembre de 2018, 463 cumplían con los criterios de inclusión, de ellas 126 presentaron recaída o persistencia de enfermedad. La incidencia de R y P en estadios tempranos fue del 3% (12/463), mientras que para estadios avanzados fue del 24% (114/463). Se excluyeron 36 pacientes por no presentar datos completos y/o pérdida de seguimiento. Se analizaron 90 historias clínicas con datos completos para este estudio.

Mediana de edad de las pacientes: 45 años (24 – 78)

Mediana de seguimiento: 45 (12 – 191)

Estadio al ingreso en IOAHR:

- Estadios tempranos : 7,7% (7/90).
IA2 1,11% (1/90), IB1 6,66%(6/90),
- Estadios avanzados: 92,2% (83/90)
IB2 8,88% (8/90), IIA1 2,22%, (2/90), IIA2 1,11% (1/90), IIB 27,7% (25/90), IIIA 1,11% (1/90), IIIB 33,3% (30/90), IVA 3,3% (3/90), IVB 15,5% (14/90)

Factores de riesgo asociados:

- Tipo histológico: Epidermoide: 90% (81/90). AdenoCA: 7,77% (7/90). Adenoescamoso: 2,22% (2/90)
- Grado de diferenciación histológica: Sin dato 5% (5/90). Bien diferenciado: 16% (14/90). Moderadamente diferenciado: 42% (38/90). Indiferenciado: 37% (33/90).
- Tamaño tumoral: menores a 4 cm: 23% (21/90). Mayor o igual a 4 cm: 77% (69/90).
- Estado ganglionar: ganglios positivo 31%(28/90), ganglios negativos 14% (13/90), sin datos 54% (49/90).

Tratamiento primario realizado:

- Quirúrgico (Wertheim Meigs): 9% (8/90). 4 Pacientes realizaron tratamiento radiante adyuvante por factores de riesgo en la anatomía patológica.
- Radioterapia externa únicamente: 2% (2/90)
- Tratamiento quimiorradiante: 88% (79/90)
- Tratamiento sistémico (Carboplatino – Paclitaxel – Bevacizumab): 1% (1/79)

De estas pacientes, el 40,7% (33/81), completaron su tratamiento quimiorradiante en un periodo de 8 semanas o menos, mientras que el 59,3% (48/81) completaron su tratamiento en un periodo mayor a 8 semanas.

Pacientes que presentaron persistencias (P):

- 42% (38/90)
El 100% presentaban un estadio localmente avanzado o metastásico.

Pacientes que presentaron recurrencias (R):

- 58% (52/90)
87% (45/52) presentaban un estadio localmente avanzado o metastásico.

El 13% (7/52) presentaban un estadio temprano. De estas pacientes, 5 tuvieron recaída central, 1 lateral, 2 extrapelvianas (nodal y partes blandas).

Localización de recurrencias: Pelvianas: 13% (7/52) Centrales 23% (12/52), extra-pelvianas: 44% (23/52). Pelvianas y extra-pelvianas: 20% (10/52). Ver tabla 1.

Los sitios de metastasis a distancia fueron: Ganglios lumboaórticos 42,3% (22/52), Hepático 13,4% (7/52), pulmón 11,5% (6/52), ganglios Supraclaviculares 7,6% (4/52), óseo 7,6% (4/52), ganglios mediastinales 7,6% (4/52), partes blandas 7,6%(4/52), peritoneo 3,8% (2/52) respectivamente, Ovarios 1,9% (1/52). **Ver tabla1.**

Tabla1. Sitio de recurrencias:

	n	%
CENTRAL	12	23
PELVIANA	7	13
EXTRA PELVIANA	23	44
Nodal LA		
Pulmón		
Ósea		
Hígado		
Nodal SC		
Nodal mediastinal		
Partes blandas		
Ovarios		
PELVIANAS Y EXTRA PELVIANAS		20
Nodal LA		
Hígado		
Peritoneo / ascitis		
Total	52	100%

Abordaje diagnóstico de P y R:

- Presentaron sintomatología: 68,88% (62/90). Síntomas más frecuentes: dolor, flujo, ginecorragia.
- Hallazgos por examen físico: 65,55% (59/90).
- Hallazgos por método de imágenes: 83,33% (75/90).

En el 40% de los casos (n=36) se realizó PET-Tc. Se utilizó Tc en el 38,88% (35/90) y RMN en el 4,44% (4/90).

- Se realizó confirmación histológica en el 37,77% (34/90).

Tratamiento de Persistencias:

- Tratamiento quirúrgico: 2,63% (1/38). Anexohisterectomía total.
- Carboplatino – Paclitaxel – Bevacizumab: 50% (19/38).
- Carboplatino – Paclitaxel: 10,52% (4/38).
- Tratamiento radiante: 7,89% (3/38). 1 paciente Bqt 1000 cGy. 2 pacientes Boost parametrial.
- Manejo paliativo: 28,94% (11/38).

Tratamiento de Recurrencias:

- Tratamiento quirúrgico: 23,07% (12/52). 1 Exenteración. 3 colpectomías. 8 Anexohisterectomías de rescate.
- Tratamiento radiante: 9,61% (5/52). 2 Recaída extra pelviana (nodal SC/ Lumboaórtico). 2 Recaída central lateral (1 Re irradiación de pelvis, 1 Qt-Rt post cirugía). 1 Recaída vulvo vaginal, Bt-Qt.
- Carboplatino – Paclitaxel – Bevacizumab: 34,61% (18/52)
- Carboplatino - Paclitaxel: 15,38% (8/52).
- Manejo paliativo: 17,3% (9/52).

Sobre las pacientes tratadas quirúrgicamente, la mayoría presentaban recurrencias centrales. Incluimos una paciente con recaída central a la cual se le realizó una cirugía de excenteración pelviana, 7 pacientes con anexohisterectomía total por enfermedad < a 1 cm, y 3 colpectomías, con margen oncológico suficiente. Hubo una paciente con Recaída centropelviana y extrapelviana (ganglios lumboaórticos +) a la cual se le realizó una AHT con debulking ganglionar de urgencia, por ginecorragia. **(Ver tabla 2)**. La SLE de estas pacientes fue de 12 meses. El 50% presentaron una segunda recaída.

TABLA 2. Tratamiento de recurrencias según Estadios – Tto 1º - Sitio de recurrencia

	Estadios		Tratamiento 1º		Sitio de R				Total n%
	Tempr N %	Avanz. N %	Cirugia N %	QT/RT N %	C N %	P N %	EP N %	P-EP N %	
Cirugia	4 – 33%	8 – 66%	3 - 25%	9 – 75%	11 – 92%	-	-	1 – 8%	12 - 23%
Rt	2 – 40%	3 – 60%	2 – 40%	3 – 60%	1 – 20%	2 – 40%	2 – 40%	-	5 – 9,6%
Qt	-	8 - 100%	-	8 – 100%	-	-	6 – 75%	2 – 25%	8 – 15,3%
Qt + Bvz	1 – 6%	17 – 94%	2 – 11%	16 – 89%	-	2 – 11%	11 – 61%	5 – 28%	18 – 34,6%
Paliativos	-	9 – 10%	1 – 11%	8 – 89%	-	3 – 33%	3 – 33%	3 – 33%	9 – 17,3%
TOTAL	5 – 13%	45 - 87%	8 - 15,3%	44 - 84,6%	12 – 23%	7 – 14%	23 – 42%	11 – 21%	52 – 100%

Analizando las variables, según persistencias o recurrencias, observamos una asociación estadísticamente significativa con respecto a estadios y a tamaño tumoral. **(Ver Tabla 3)**.

TABLA 3. Análisis de variables pronósticas según persistencia o recurrencia

	Persistencia n (%)	Recurrencia n (%)	p
Tipo Histológico n=90			0,73
• Epidermoide	35 (43%)	46 (57%)	
• Adenocarcinoma	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
• Adenoescamoso	1 (50%)	1 (50%)	
Grado de diferenciación n=85			0,4
• G1	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
• G2	16 (42%)	22 (58%)	
• G3	16 (48,5%)	17 (51,5%)	

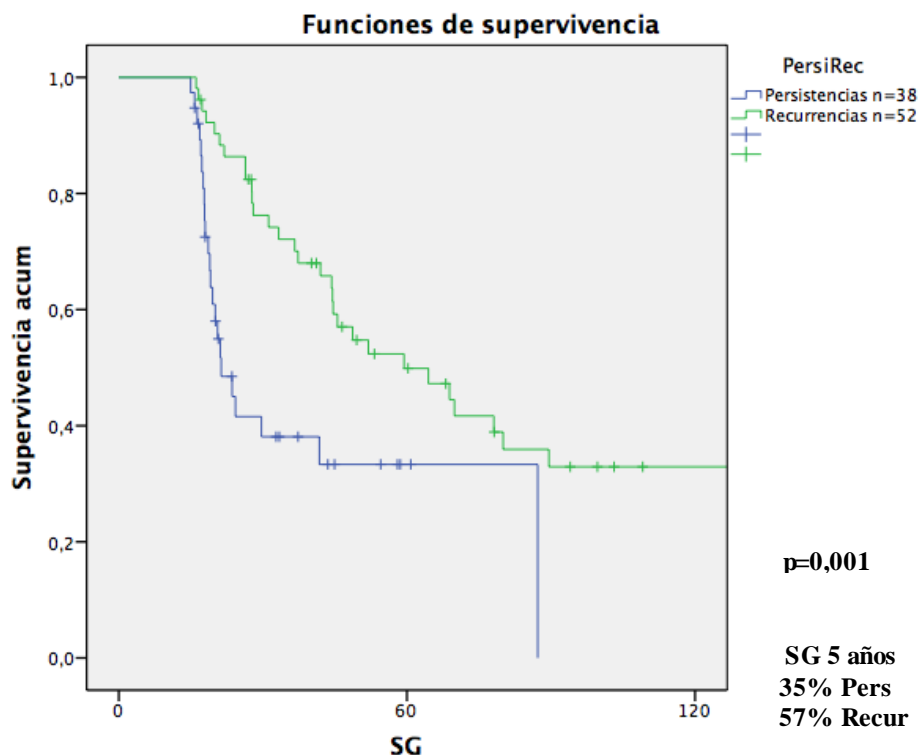
Tamaño tumoral n=90			
• Tumor < a 4 cm	5 (24%)	16 (76%)	0,04
• Tumor >= 4 cm	33 (48%)	36 (52%)	
Estado ganglionar n= 41			
- Ganglios positivos	19 (67%)	9 (32%)	0,1
- Ganglios negativos	6 (46%)	7 (53%)	
Estadios n=90			
- IA2	0	1 (100%)	0,001
- IB1	0	6 (100%)	
- IB2	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
- IIA1	0	2 (100%)	
- IIA2	0	1 (100%)	
- IIB	7 (28%)	18 (72%)	
- IIIA	1 (100%)	0	
- IIIB	13 (43%)	17 (57%)	
- IVA	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
- IVB	13 (100%)	0	
Estadio (T – A) n= 90			
- Tempranos	0	7 (100%)	0.01
- Avanzados	38 (45,8%)	45 (54,2%)	
Duración tto radiante n=81			
- Tto > a 8 semanas	22 (45,8%)	26 (54,2%)	0,9
- Tto < = 8 semanas	15 (45,5%)	18 (54,5%)	

En el análisis de Sobrevida Global (SG) de las pacientes según recurrencia o persistencia, observamos una mediana de SG en persistencias de 21 meses (IC 95% 17 – 25) y de Recurrencias de 59 meses (IC 95% 32 – 86%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa, $p=0,001$. (Ver **Tabla 4. Grafico 1**).

TABLA 4. SG según persistencias o recurrencias

	Media	
Sobrevida Global	Meses (IC 95%)	
1 Persistencias	43 (31 – 54)	p=0,001
2 Recurrencias	91 (68 – 59)	

GRAFICO 1. SG según persistencias y recurrencias



La mediana de sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes con recurrencias fue de 22 meses (IC 95% 15 – 28).

Se analizó la SG considerando la duración de tratamiento quimiorradiante sea este sea > a 8 semanas o < = a 8 semanas, tanto en persistencias como en recurrencias. En los resultados, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables. (**Ver tabla 5**).

TABLA 5. SG en Persistencias y Recurrencias según Duración de Tto quimiorradiante

SG según duración de tratamiento quimiorradiante		Media	
		Meses (IC 95%)	
Persistencias	Tto > 8 semanas	41 (21 – 55)	p= 0,8
	Tto <= 8 semanas	38 (26 – 50)	

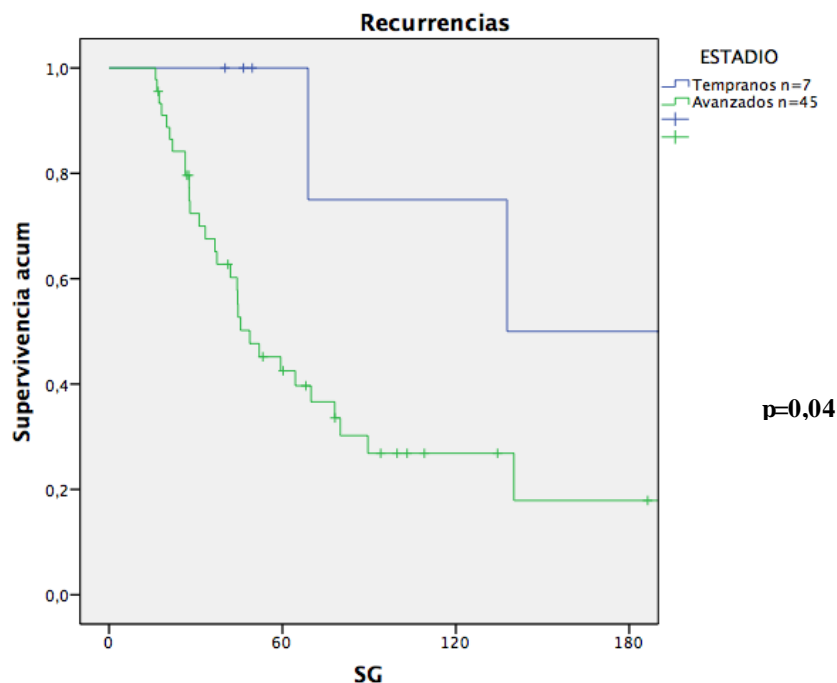
Recurrencias	Tto > 8 semanas	82 (53 – 111)
	Tto ≤ 8 semanas	85 (48 – 122)

Al analizar la SG en recurrencias, considerando los estadios de las pacientes, registramos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos, con una media de 151 meses (98 – 203) para estadios tempranos, y 82 meses (58 – 106) para estadios avanzados (Ver tabla 6 y grafico 2).

TABLA 6. SG en recurrencias según Estadios

SG según estadio	Media	
	Meses (IC 95%)	
Tempranos	151 (98 – 203)	p=0,04
Avanzados	82 (58 – 106)	

GRAFICO 2. SG en recurrencias según estadio



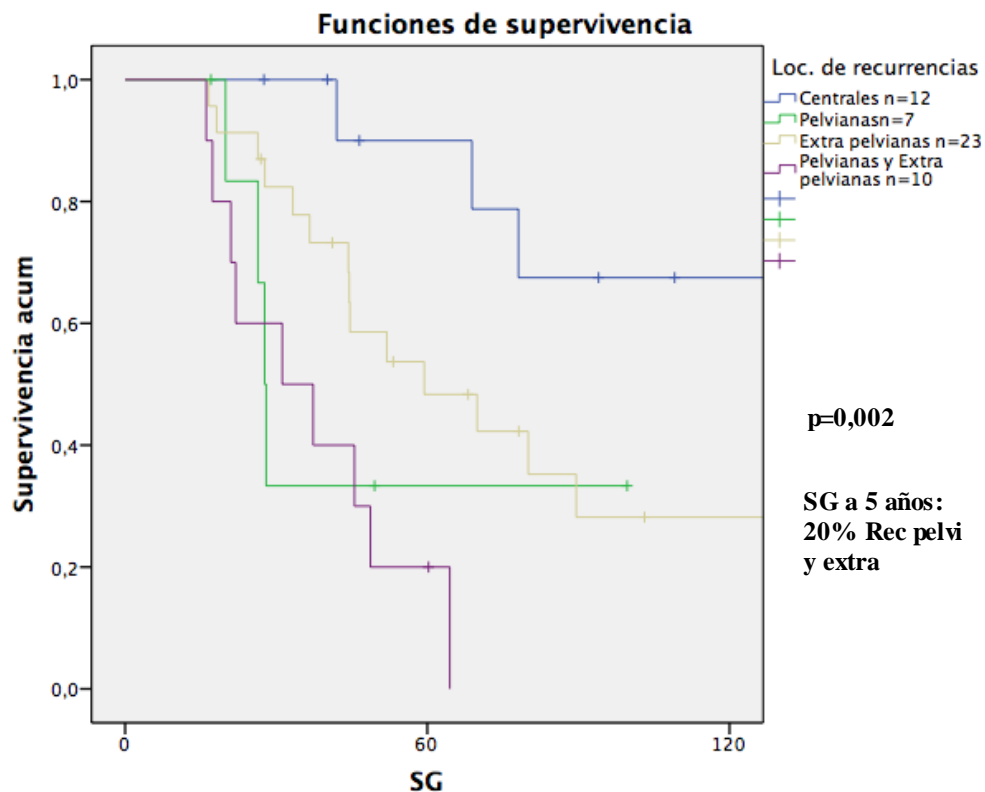
Se analizo también la SG en pacientes con recurrencias, según su localización. Se observo una mayor sobrevivida en pacientes con recaídas centrales, con una media de SG de 152 meses (IC 95% 107 – 198), seguido de recaídas Extra-pelvisianas 83 meses (IC 95% 55 – 118), R pelvisianas 50 meses (IC 95% 22 –

78), y las pacientes con menor sobrevida son aquellas con R Pelvianas y extra-pelvianas, 36 meses (IC 95% 25 – 48), con una relación estadísticamente significativa, $p=0.002$. (Ver Tablas 7. Grafico 3).

TABLA 7. SG según localización de recurrencia

SG según localización de recurrencias	Media	
	Meses (IC 95%)	
Centrales	152 (107 – 198)	p=0,002
Pelvianas	50 (22 – 78)	
Extra-pelvianas	83 (55 – 118)	
Pelvianas y Extra-pelvianas	36 (25 – 48)	

GRAFICO 3. SG según localización de recurrencias

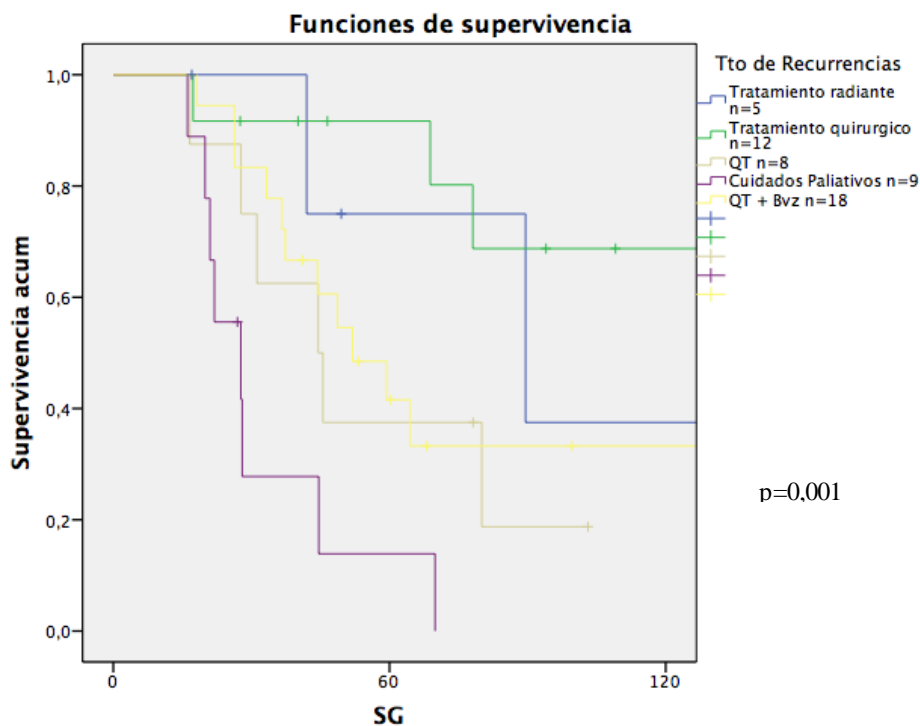


Se analizó la SG en pacientes con recurrencias, según el tipo de tratamiento propuesto. Se observa una mayor sobrevida en pacientes que realizan tratamiento quirúrgico y radiante, en comparación con aquellas pacientes que realizan quimioterapia sistémica con o sin agregado de Bevacizumab, con significancia estadísticamente significativa. **(Ver Tabla 8. Grafico 4).**

TABLA 8. SG post recurrencias según tipo de tratamiento

SG según tratamiento de recurrencias	Media	
	Meses (IC 95%)	
Tratamiento Radiante	118 (47 – 190)	p=0,001
Tratamiento quirúrgico	152 (106 – 198)	
Qt	55 (106 – 198)	
Qt + Bvz	73 (50 – 97)	
Cuidados Paliativos	32 (50 – 97)	

GRAFICO 4. SG post recurrencia según tipo de tratamiento



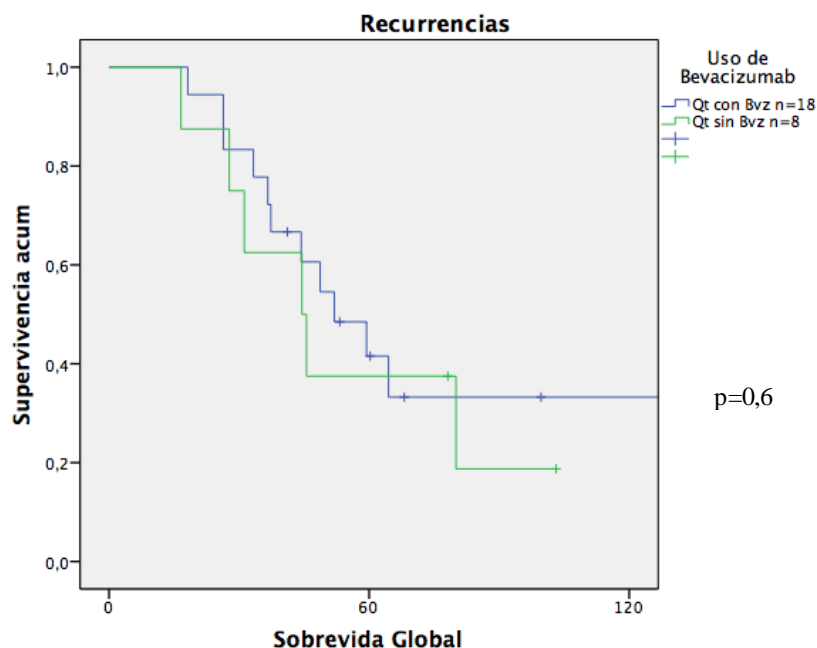
En el análisis multivariado de Regresión de Cox, consideramos las variables en SG estadísticamente significativas, Estadio, Localización de recurrencias, Tratamiento de recurrencias. La única variable que se mostro como factor pronostico independiente fue la localización de recurrencia Pelvianas y Extra-pelviana, (Test de Wald $p= 0,02$).

Considerando los esquemas de quimioterapia indicados, se analizo la SG en pacientes que realizaron tratamiento con esquema de quimioterapia Carboplatino – Paclitaxel, versus Carboplatino – Paclitaxel – Bevacizumab. La media de SG para persistencias, fue de 33 meses (IC 95% 24 – 42) para el grupo con bevacizumab, versus 32 meses (IC 95% 26 – 39) para el grupo sin Bevacizumab. La media de SG para recurrencias fue de 73 meses (IC 95% 50 – 97) para el grupo con Bevacizumab, versus 55 meses (IC 95% 33 – 76) para el grupo sin Bevacizumab. Si bien habría una tendencia a mostrar mayor sobrevida para el primer grupo de todas formas no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, $p= 0,6$. (Ver Tabla 9. Grafico 5)

TABLA 9. SG según Quimioterapia (QT) con o sin Bevacizumab (BVZ)

SG según QT con o sin Bvz		Media	
		Meses (IC 95%)	
Persistencias	Qt con Bvz	33 (24 – 42)	
	Qt sin Bvz	32 (26 – 39)	
Recurrencias	Qt con Bvz	73 (50 – 97)	
	Qt sin Bvz	55 (33 – 76)	
			$p= 0,6$

GRAFICO 5. SG en recurrencias según tratamiento de QT con o sin BVZ.



Solo 13,33% (12/90) del total de pacientes con P y R lograron remisión completa de enfermedad luego de tratamiento, con una Mediana de SLR de 17 meses (IC 95% 4 – 55). 4 de estas pacientes eran estadios tempranos, mientras que 8 pacientes correspondían a estadios avanzados. De las pacientes con remisión completa de enfermedad, como terapeutica ante R o P, 3 recibieron tratamiento radiante, 7 cirugía, 2 pacientes tratamiento sistémico con Carboplatino – Paclitaxel – Bevacizumab.

DISCUSION:

En nuestro trabajo, la SG a 5 años, fue del 35% para persistencias y del 57% para recaídas. La mediana de sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes con recurrencias post tratamiento fue de 22 meses (IC 95% 15 – 28). En el análisis de recurrencias, la SG se vio afectada de manera significativa, según la localización de las mismas, siendo las pelvianas + extrapelvianas las de peor pronostico. Hallazgo similar a lo descrito en la bibliografía ⁴.

Analizando las variables propuestas, los factores pronósticos que mas frecuentemente se asociaron a recurrencia o persistencia de enfermedad fueron el tamaño tumoral y el estadio de enfermedad. Dicho hallazgo es coincidente con el de Waggoner et al ⁵.

Un factor importante a analizar fue la duración del tratamiento radiante. Este puede verse interrumpido o prolongado debido a interurrencias con infecciones o complicaciones propias de la enfermedad (ginecorragia activa, mal estado general), como así también por problemas administrativos o de cobertura medica del paciente. Según Hong et al, completar el tratamiento en un periodo menor a 8 semanas, es un factor determinante para recaídas o

persistencias post tratamiento. En nuestro trabajo, esta diferencia no fue significativa, pudiendo ser nuestro n la causa del mismo¹¹¹⁰.

La mayoría de las pacientes demostró algún tipo de sintomatología, lo que dio lugar a la búsqueda de la recurrencia o persistencia. El redito obtenido de confirmación por biopsia histología, varía indefectiblemente del tipo de recurrencia o persistencia de la paciente.

Para la planificación del tratamiento de recurrencias y persistencias, utilizamos como método de diagnóstico por imágenes el PET Tc, de tener disponible el recurso, y en su defecto Tc o RMN, con la finalidad de descartar localización de enfermedad metastásica. A la fecha no existe evidencia suficiente que avale el uso rutinario de PET-Tc para seguimiento en pacientes post tratamiento primario de cáncer de cuello uterino. Su uso si esta recomendado en pacientes con sospecha de recurrencia en las cuales los demás estudios no son concluyentes, o en el caso de recaídas vaginales¹². Algunas guías como el NCCN, recomiendan el uso de PET Tc como vigilancia post tratamiento en estadios locorregionalmente avanzados ¹².

El GOG 240 analizo la incorporación de Bevacizumab al tratamiento estándar de quimioterapia, logrando un aumento de SG entre 3 – 5 meses. En nuestro trabajo observamos mejores resultados con la adición de Bevacizumab en pacientes con recurrencia, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa^{7 8 9}.

CONCLUSIÓN

La recurrencia o persistencia en CCU sigue siendo de difícil manejo, debiendo adecuar el mismo según el tratamiento primario recibido y el sitio afectado.

El examen clínico continua siendo nuestra mejor herramienta de pesquisa, Los métodos de imágenes son útiles para evaluar extensión de enfermedad y planificación del tratamientos. Con el advenimiento de las nuevas drogas (inmunoterapia), se abre un nuevo abanico de posibilidades para mejorar los resultados terapéuticos y vislumbrar una mejoría en la sobrevida de las pacientes. La terapéutica dependerá del tratamiento primario, de la localización de la R y del performance status. Aun con los avances actuales en tratamientos la remisión completa de la enfermedad ante una recaída es baja en estadios avanzados por lo que es indispensable difundir y ampliar los programas de prevención de cáncer de cuello uterino.

BIBLIOGRAFIA:

1. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
2. <https://institutooroffo.uba.ar/pautas-en-oncologia/>
3. Quinn, M.A., Benedet, J.L., Odicino, F., Maisonneuve, P., Beller, U., Creasman, W.T., et al., 2006. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int. J. Gynaecol. Obstet. 95 (Suppl. 1 (November)), S43–S103.
4. Waggoner SE. Cervical cancer. Lancet. 2003;361(9376):2217–25.

5. Boussios S, Seraj E, Zarkavelis G, Petrakis D, Kollas A, Kafantari A, Assi A, Tatsi K, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Dec;108:164-174.
6. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):169-182.
7. Bradley J, Monk, Michael W, Sill, Robert A, Burger, Heidi J, Gray, Thomas E, Buekers, and Lynda D. Roman Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*; 2009, Vol 27 (7): 1069-1074
8. Tuipae S1, Yanaranop M, Oniem N. "Role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy in node-negative stage IB-IIA cervical cancer with intermediate risk factors". *J Med Assoc Thai*. 2012 Mar; 95 Suppl 3:S117-24.
9. Minion LE, Tewari KS. The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(3):191-198. doi:10.1080/14737140.2016.1246187.
10. Hong JC, Foote J, Broadwater G, Sosa JA, Gaillard S, Havrilesky LJ, Chino JP. Data-Derived Treatment Duration Goal for Cervical Cancer: Should 8 Weeks Remain the Target in the Era of Concurrent Chemoradiation? *JCO Clin Cancer Inform*. 2017 Nov;1:1-15. doi: 10.1200/CCI.16.00072. PMID: 30657372.
11. Pathy S, Kumar L, Pandey RM, Upadhyay A, Roy S, Dadhwal V, Madan R, Chander S. Impact of Treatment Time on Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):5075-9. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.12.5075. PMID: 26163644.
12. Gandy N, Arshad MA, Park WE, Rockall AG, Barwick TD. FDG-PET Imaging in Cervical Cancer. *Semin Nucl Med*. 2019 Nov;49(6):461-470. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.06.007. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31630730.