

Rationnel pour la surveillance des cancers du col utérin

M. DELANNES
(Toulouse)

Résumé

Les objectifs du suivi des patientes traitées pour cancer du col utérin sont multiples : dépister précocement une récurrence tumorale potentiellement accessible à un traitement de rattrapage permettant d'améliorer la survie ou pouvant bénéficier d'un traitement palliatif efficace, rechercher des complications du traitement justifiant une prise en charge permettant d'améliorer la qualité de vie des patientes guéries, les accompagner et les soutenir dans leur réinsertion après cancer, et pour le thérapeute, évaluer ses pratiques professionnelles.

Ce suivi est essentiellement clinique, mais peut éventuellement bénéficier de l'apport d'examen complémentaires de cytologie, d'imagerie ou de biologie. L'utilité de ces examens complémentaires réalisés à titre systématique n'est à l'heure actuelle pas reconnue dans le dépistage des récurrences. Leur indication n'est donc pas validée par les diverses sociétés savantes, ces recommandations s'appuyant sur des études toutes rétrospectives.

Institut Claudius Regaud - Service de radiothérapie oncologique - 20-24 rue du Pont St-Pierre - 31052 Toulouse cedex

Correspondance : delannes.martine@claudiusregaud.fr

Le très mauvais pronostic des récurrences et les options thérapeutiques limitées qui peuvent leur être opposées expliquent qu'il n'ait pu être démontré que la mise en œuvre d'un programme de surveillance systématique ait un impact sur la survie. Dans l'attente d'études prospectives, ce programme de suivi devrait idéalement être individualisé pour s'adapter au mieux à la situation clinique et aux attentes des intéressées.

Mots clés : surveillance, cancer du col

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Le traitement des cancers du col utérin fait appel pour les stades précoces à une chirurgie exclusive ou une association radiochirurgicale, pour les stades plus avancés à une association radiochimiothérapique suivie ou non de chirurgie. En dépit des progrès thérapeutiques, la plupart des patientes présentant les tumeurs les plus évoluées et certains des stades précoces avec facteurs histopronostiques défavorables vont récidiver.

Les récurrences surviennent très majoritairement dans les deux premières années post-thérapeutiques et restent de très mauvais pronostic, les options thérapeutiques restant limitées en particulier si elles surviennent en territoire irradié.

Les modalités de suivi sont variables, les recommandations actuelles n'ayant pu s'appuyer sur des éléments clairement validés. Il n'a pas été démontré que la mise en œuvre d'un programme de surveillance systématique ait un impact sur la survie, mais aucune étude prospective ne l'a évalué, pas plus que n'a été étudié l'intérêt de la mise en œuvre d'un tel programme sur la qualité de vie des patientes traitées.

I. SURVEILLANCE ET DÉTECTION DES RÉCIDIVES

L'estimation du taux de récurrence des cancers invasifs du col est de l'ordre de 35 %, 10 à 20 % pour les cancers aux stades de début sans envahissement ganglionnaire, et jusqu'à 70 % pour les formes les plus évoluées.

Les récurrences surviennent dans plus de 75 % des cas pendant les deux premières années post-thérapeutiques. Elles sont pelviennes dans 10 % des cas dans les stades I, et jusqu'à 75 % dans les stades IV, ces évolutivités pelviennes restant la cause d'échec la plus fréquente des formes avancées [1-3].

Leur prise en charge est difficile, en particulier s'il s'agit de récurrences survenant en territoire irradié. Les traitements de rattrapage à visée curative peuvent faire appel à la radiothérapie avec chimiothérapie en cas de récurrence locorégionale chez une patiente traitée initialement par chirurgie exclusive, ou en cas de récurrence ganglionnaire en territoire non irradié. Les récurrences centrales isolées peuvent être traitées chirurgicalement, ainsi que les cas rares de métastases uniques. Dans les autres situations, seule une chimiothérapie palliative ou des traitements de support sont proposés.

Le choix du traitement sera fonction de l'état général et de l'âge de la patiente, du délai de survenue de la récurrence par rapport au primo-traitement, du bilan d'extension lésionnelle, du traitement antérieur.

Les recommandations de suivi publiées par les sociétés savantes ou les réseaux de soins sont basées sur des études toutes rétrospectives, et définies à partir de consensus d'experts.

Le suivi post-thérapeutique clinique préconisé associe un interrogatoire, un examen clinique général et un examen gynécologique, réalisés tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans. La cytologie cervico-vaginale est souvent recommandée, mais parfois avec réserves [4-8].

Les examens complémentaires radiologiques ne sont indiqués qu'à l'apparition de symptômes [4, 5, 7, 8], une radiographie annuelle étant parfois préconisée bien qu'optionnelle [6].

La réalisation d'un TEP-scanner a pu être proposée, sans rythme précisé, pour des patientes considérées à haut risque de récurrence locorégionale, avec pour objectif de détecter des récurrences asymptomatiques potentiellement curables [6].

Malgré ce rythme de suivi, la majorité des récurrences n'est pas diagnostiquée au moment des visites de contrôle programmées, mais

devant l'apparition de symptômes qui conduisent à anticiper la consultation. Ainsi, sur 674 patientes primo-traitées par chirurgie pour un cancer du col de stade IB, sur 112 récidives (17 %), seules 29 (26 %) ont été décelées au moment des visites de contrôle programmées [9], 7/47 (14,9 %) dans la série de Lim, dont 2 seulement asymptomatiques [10].

De même chez 583 patientes traitées par association radiochirurgicale, sur 45 récidives, seules 4 (9 %) ont été diagnostiquées au moment des consultations programmées, 38 patientes ayant anticipé la visite du fait de l'apparition de symptômes [11].

Olaitan *et coll.* ont même conclu à un effet potentiellement délétère d'un suivi systématisé à partir d'une série rétrospective de 81 cancers gynécologiques, les patientes symptomatiques attendant la visite programmée pour alerter l'oncologue [12].

La proportion de récidives asymptomatiques n'était que de 14 % (19/114 patientes) sur une série de 1 096 stades IB traités par chirurgie ou radiothérapie. Toutes étaient cliniquement perceptibles pour ce qui est des récidives pelviennes. Par contre, l'intérêt de cette détection précoce dans ces stades restait entier pour les auteurs en dépit de leur faible incidence, la médiane de survie étant significativement différente (11 *versus* 42 mois, $p < 0,001$) selon que les patientes étaient ou non symptomatiques au diagnostic de récurrence [13]. Ce facteur pronostique a été retrouvé dans une autre étude rétrospective italienne portant sur 327 récidives de cancers du col tous stades confondus, dont 50 % étaient asymptomatiques au moment du diagnostic clinique de la récurrence [14], mais pas dans la série de Morice où la médiane de survie de 14 mois était identique que les récidives soient symptomatiques ou non [11].

I.1. Frottis cervico-vaginaux

Ils pourraient être utiles au diagnostic d'une deuxième néoplasie vaginale ou vulvaire, mais leur utilité est très discutable dans le suivi pour dépister une récurrence locale du cancer du col utérin.

Chien a étudié en 2005 les performances de 389 frottis réalisés de façon systématique pour 46 patientes traitées par radiothérapie exclusive ou non, retrouvant une sensibilité de 50 %, avec une spécificité et une valeur prédictive positive de 100 % [15].

L'étude de Morice *et coll.*, chez des patientes traitées par association radiochirurgicale et soumises à une surveillance clinique avec frottis systématiques, a retrouvé sur 45 récidives, dont 32 à composante

locale, une seule récurrence locale diagnostiquée par frottis, deux patientes avec des récurrences cliniquement perceptibles ayant a contrario des frottis non pathologiques [11]. De même, Zola *et coll.* ne décrivent que 5/164 (3 %) diagnostics de récurrence par frottis chez les patientes asymptomatiques [14], aucun résultat positif n'ayant été observé en l'absence de symptomatologie clinique dans d'autres séries [13, 16].

Il n'existe pas de consensus actuellement sur la pratique des frottis à titre systématique pour détecter une récurrence [5-8], sauf dans la surveillance après trachélectomie [4].

1.2. Marqueurs sériques

Une élévation du taux de SCC est observée dans la grande majorité des cas d'évolutivité, et peut précéder la récurrence clinique de quelques mois [17-19].

Cependant, la spécificité de ce marqueur n'est pas optimale, des élévations restant inexplicables par la clinique et les examens d'imagerie, y compris la TEP [20, 21].

L'influence du dosage systématique du SCC sur la survie n'a jamais été démontrée [17, 18, 20].

L'intérêt des autres marqueurs sériques (CYFRA-21, CA125, ACE...) est encore plus discutable [22].

Le dosage systématique des marqueurs sériques ne fait pas partie des recommandations actuelles [4-8].

1.3. Examens d'imagerie

Jusqu'en 2013, aucune étude de coût-efficacité des différentes techniques d'imagerie morphologiques ou fonctionnelles pour le diagnostic de poursuite ou de reprise évolutive des cancers du col après traitement n'est disponible.

Les examens d'imagerie sont habituellement prescrits en fonction de la symptomatologie d'appel clinique. Ils peuvent alors permettre de confirmer une suspicion de récurrence, et aider au bilan lésionnel avant un éventuel traitement de rattrapage.

1.3.a. Examens morphologiques

Bodurka *et coll.* ont décrit 8 métastases pulmonaires asymptomatiques diagnostiquées sur des clichés thoraciques systématiques chez 1 096 patientes suivies pour un cancer du col de stade IB. La médiane

de survie était significativement meilleure pour ces patientes comparativement à celle des patientes avec métastases symptomatiques (3 ans *versus* 1 an ; $p = 0,02$), justifiant pour eux la réalisation de clichés thoraciques réguliers dans ces stades [13].

À l'inverse, aucune différence de survie n'a été observée dans la série de 2 116 patientes traitées pour un cancer du col, dont 88 avaient présenté une évolutivité thoracique entre les patientes symptomatiques ou non (29 patientes) au moment du diagnostic de métastase, la survie médiane étant de 8,3 mois, avec seulement 2 survies prolongées [23].

Les données de la littérature sur l'utilité de l'IRM dans le suivi des cancers du col traités sont très peu nombreuses et s'attachent essentiellement à déterminer l'aide qu'elle apporte à la caractérisation des lésions récidivantes pelviennes et à leur différenciation avec les remaniements post-thérapeutiques [24].

Ni la réalisation d'une exploration thoracique, ni celle d'une IRM ne sont actuellement recommandées à titre systématique [4-8].

1.3.b. TEP/TEP-scanner

Ryu *et coll.* ont évalué rétrospectivement l'intérêt du TEP au FluoroDésoxyGlucose (FDG) chez 249 patientes traitées pour un cancer du col sans signe de récurrence clinique, biologique, ou sur les examens d'imagerie morphologique, et ont retrouvé des anomalies de fixation chez 32,1 % d'entre elles, 11,2 % présentant une récurrence effective. La sensibilité était de 90,3 % pour une spécificité de 76,1 % [25].

Une étude diligentée par le *National Institute for Health Research* (NIHR) au Royaume-Uni sur l'intérêt du TEP-scanner vient d'être publiée. Le projet avait pour objectif d'évaluer les performances diagnostiques du TEP-scanner comparativement à l'imagerie morphologique scanner ou IRM seule, et le rapport coût-bénéfice de son indication pour des patientes traitées pour cancer du col de stade IB2 à IV depuis plus de 3 mois. L'étude a inclus les patientes avec suspicion de récurrence clinique et les patientes asymptomatiques. La méthodologie a fait appel à une méta-analyse, à des avis d'expert, et à un modèle économique utilisant une analyse déterministe basée sur un critère coût par année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) [26].

Douze études ont pu être retenues pour l'analyse des performances diagnostiques, 6 évaluant celles du PET-scanner, 2 celles de l'IRM, dont une évaluant plutôt les tumeurs résiduelles après radiothérapie, 3 celles du scanner, une à la fois celles du scanner et de l'IRM.

Très peu d'informations sont en fait disponibles sur le suivi des patientes asymptomatiques, la plupart de ces études concernant des patientes symptomatiques ou avec suspicion de récurrence, sur des effectifs restreints (77 patientes au total évaluées de façon prospective, 260 en rétrospectif).

La méta-analyse des études sur le TEP-scanner retrouvait une sensibilité de 92,2 % (95 % CI 85,1 % à 96,0 %) et une spécificité de 88,1 % (95 % CI 77,9 % à 93,9 %). Pour l'IRM, les chiffres variaient entre 82 et 100 %, et 78 et 100 % respectivement, pour le scanner entre 78 et 93 %, et 0 % et 95 %.

Une seule étude évaluait comparativement le TEP-scanner et les imageries scanner et/ou IRM seules et retrouvait une meilleure sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative avec le TEP-scanner, jugé particulièrement utile à l'évaluation de la maladie extra-pelvienne [27].

Les 21 cliniciens experts sollicités pour ce travail concluaient à l'absence de justification à proposer un TEP-scanner en routine dans la surveillance. De même le modèle économique ne retrouvait pas de balance coût-bénéfice favorable.

Par contre, l'imagerie TEP peut être plus particulièrement utile au bilan lésionnel en cas de récurrence authentifiée permettant d'identifier des localisations à distance qui pourraient modifier la prise en charge thérapeutique [28-29].

II. SURVEILLANCE ET QUALITÉ DE VIE

Le suivi post-thérapeutique doit permettre d'accompagner au mieux les patientes dans leur retour à la vie familiale, professionnelle et sociale, en prenant en compte les dimensions psycho-sociale et psycho-sexuelle des conséquences du diagnostic de cancer et de son traitement. Une évaluation prospective a mis en évidence un niveau d'anxiété élevé persistant chez 10 % des patientes 2 ans après traitement [30], un besoin de soutien psychologique étant exprimé chez plus de 50 % de celles qui étaient en âge de procréer dans une autre étude [31].

L'appréciation des thérapeutes pouvant différer de celle des intéressées sur le sujet, il conviendra de leur exposer clairement les objectifs et les modalités du programme de surveillance qui leur est

proposé en les informant des bénéfices à en attendre, sans omettre de considérer le retentissement psychologique qui y est associé.

Il sera primordial non seulement de les avertir des symptômes évocateurs d'une récidive qui devraient motiver une consultation médicale, mais aussi de les aider dans la prévention des effets indésirables des traitements.

Chaque cas devra être considéré individuellement, dans une relation d'écoute et de soutien aidant l'intéressée à retrouver l'équilibre au sein de son couple et de sa famille.

Des conseils techniques adaptés pourront alors être proposés. Ainsi, la reprise de la vie sexuelle ou l'utilisation de dilatateurs vaginaux seront encouragées chez les patientes traitées par radiothérapie pelvienne, un traitement hormonal substitutif pourra être discuté en l'absence de contre-indications d'ordre général chez les patientes ménopausées à la suite du traitement.

De même, des conseils diététiques ou des traitements médicaux pourront être indiqués en cas de complications digestives post-radiques, un lymphœdème sera pris en charge par une physiothérapie adaptée dès sa survenue.

Enfin, l'augmentation d'incidence des cancers épidémiologiquement liés au HPV sera prise en compte, les symptômes pouvant évoquer la survenue d'un cancer en territoire irradié recherchés et les patientes seront dirigées si nécessaire vers des services spécialisés en sevrage tabagique [32-34].

CONCLUSION

La plupart des récidives après traitement d'un cancer du col utérin sont symptomatiques et diagnostiquées dans l'intervalle des visites programmées. Aucune étude n'a démontré à ce jour le bénéfice de la détection d'une évolutivité asymptomatique sur la survie, qui pourrait motiver la réalisation d'exams complémentaires systématiques.

Dans l'état actuel des données de la littérature basées uniquement sur des études rétrospectives, l'interrogatoire couplé à l'examen clinique reste donc le moyen le plus efficace de surveillance post-thérapeutique, l'association d'une symptomatologie et d'une anomalie clinique permettant de détecter la quasi-totalité des récidives.

Il pourrait être utile d'engager des études prospectives de coût-efficacité comparant suivi systématique et à la demande, et d'évaluer

leur impact sur la prise en charge et le devenir des patientes.

Cependant, au-delà de la recherche d'une éventuelle évolutivité, le suivi doit s'attacher à aider les patientes dans leur processus de réinsertion après cancer, et à prévenir et gérer les effets indésirables post-thérapeutiques. Il devrait idéalement être individualisé pour s'adapter au mieux à la situation clinique et aux attentes des intéressées.

Il reste de surcroît pour le thérapeute un des moyens les plus performants d'évaluation de ses pratiques professionnelles.

Bibliographie

[1] Keys HM, Bundy Bn, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.

[2] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thipgen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.

[3] Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.

[4] Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F. Prise en charge initiale des cancers gynécologiques : référentiels de la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG). *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:338-352.

[5] Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M. Cervical cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 2008;19(2):17-8.

[6] Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, Cho KR, Copeland L, Crispens MA, Dupont N, Eifel PJ, Gaffney DK, Huh WK, Kapp DS, Lurain III JR, Martin L, Morgan MA, Morgan RJ, Mutch D, Remmenga SW, Reynolds RK, Small W, Teng N, Valea FA. Cervical Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1388-1416.

[7] Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M, and members of

- the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Current Oncology* 2010;17(3):65-69.
- [8] Salani R, Backes FJ, Fung-Kee-Fung M, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Post-treatment surveillance and diagnosis recurrence in women with gynecologic malignancies : Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *AJOG* 2011;466-478.
- [9] Ansink A, De Barro Lopez A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow-up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(11):1156-8.
- [10] Lim KCK, Howells REJ, Evans AS. The role of clinical follow-up in early stage cervical cancer in South Wales. *BJOG* 2004;(111):1444-1448.
- [11] Morice P, Deyrolle C, Rey A, Atallah D, Pautier P, Camatte S, Thoury A, Lhomme C, Haie-Meder C, Castaigne D. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Annals of Oncol* 2004;15:218-223.
- [12] Olaitan A, Murdoch J, Anderson R, James J, Graham J, Barley V. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(5):349-53.
- [13] Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, Wharton JT. Post-therapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78:187-193.
- [14] Zola P, Fuso L, Mazzola S, Piovano E, Perotto S, Gaducci A, Galetto L, Landoni F, Maggino T, Raspagliesi F, Sartori E, Scambia G. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107:150-154.
- [15] Chien CR, Ting LL, Hsieh CY, Lai MS. Post-radiation Pap smear for Chinese patients with cervical cancer: a ten-year follow up. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:619-622.
- [16] Injumba N, Suprasat P, Srisomboon J, Nimmanahaeminda K, Phongnarisorn C, Sinaree S, Charoenkwan K, Cheewakriangkrai C, Kietpeerakool C. Limited value of vaginal cytology in detecting recurrent disease after radical hysterectomy for early stage cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7(4):656-8.
- [17] Bolli JAN, Doering DL, Bosscher JR, Gay Jr TG, Rao CV, Owens K, Kelly B, Goldsmith J. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55(2):169-173.
- [18] Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, Wong LC. Monitoring of squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol Oncol* 2002;84:7-11.
- [19] Forni F, Ferrandina G, Deodato F, Macchia G, Morganti AG, Simaniotto D, Luzi S, D'Agostino G, Valentini V, Cellini N, Giardina B, Scambia G. Squamous cell carcinoma antigen levels in follow-up of cervical cancer treated with radiotherapy: evaluation of cost-effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1145-9.
- [20] Esajas M,D, Duk JM, De Brujn HWA, Aalders JG, Willemse PHB, Sluiter W, Pras B, Ten Hoor K, Hollema H, Van der Zee AGJ. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *JCO* 2001;19(19): 3960-3966.
- [21] Jao MS, Chang TC, Chang HP, Wu TI, Chao A, Lai CH. Long term follow-up of cervical cancer patients with unexplained squamous cell carcinoma antigen elevation after post-therapy surveillance using positron emission tomography. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(5):1003-1008.
- [22] Gaducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumor markers in the prognosis evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008;66:10-20.
- [23] Barter JF, Soong SJ, Hatch KD, Orr JW, Shingleton HM. Diagnosis and treatment of pulmonary metastases from cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38(3):347-351.
- [24] Weber TM, Sostman HD, Spritzer CE, Ballard RL, Meyer GA, Clark-Pearson DL, Soper JT. Cervical carcinoma: determination of recurrent tumor extent *versus* radiation changes with MR imaging. *Radiology* 1995;194(1):135-9.
- [25] Ryu SY, Kim MH, Choi SC, Choi CW, Lee KH. Detection of early recurrence with 18

F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003;44:347-352.

[26] Meads C, Auguste P, Davenport C, Malyasiak S, Sundar S, Kowalska M, Zapalska A, Guest P, Thangaratnam S, Martin-Hirsch P, Borowiack E, Barton P, Roberts T, Khan K. Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling. *Health Technology Assessment* 2013;17(12).

[27] Grisar D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2004;94:680-4.

[28] Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB, Lee HP. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007;104:529-534.

[29] Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat RR, Chi DS. A prospective study of the accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2007;106:177-180.

[30] Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G,

Venditti L, Terzano S, Anchora LP, Scambia G, Ferrandina G. Long-term prospective longitudinal evaluation of emotional distress and quality of life in cervical cancer patients who remained disease-free 2-years from diagnosis. *BMC Cancer* 2013;13:127.

[31] Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, Anton-Culver H, Berkowitz R, Aziz N. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):310-317.

[32] Evans HS, Newnham A, Hodgson SV, Moller H. Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in South-east England. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):131-6.

[33] Balamurgan A, Ahmed F, Saraiya M, Kosary C, Schwenn M, Cokkinides V, Flowers L, Pollack LA. Potential role of human papillomavirus in the development of subsequent primary *in situ* and invasive cancers among cervical cancer survivors. *Cancer* 2008; 113(10):2919-25.

[34] Chatuverdi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M, Andersson M, Fosså SD, Joensuu H, Boice JD, Kleinerman RA, Travis LB. Second cancers among 104 760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1634-43.

