

SERVİKS KANSERİNDE PRİMER KEMORADYOTERAPİ SONRASI UTERUSTA SINIRLI REZİDU TÜMÖRÜN SAĞKALIMA OLAN ETKİSİ

Sözen Hamdullah¹, Baktıroglu Merve¹, Yumlu Harika¹, Usta İrem¹, Yalçın İbrahim¹, İbiş Kamuran², Küçüçük Seden², Topuz Samet¹, Salıhoğlu Yavuz¹

1-İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AnaBilim Dalı – Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

2- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AnaBilim Dalı

ÖZET:

Amaç: Primer kemoradyoterapi tedavisi almış ileri evre serviks kanserli hastalarda uterusu sınırlı rezidü tümör miktarının sağkalıma etkisini belirlemek ve bu tarz tümörlerde görüntüleme yöntemlerinin rezidü tümör saptamadaki başarısı saptamak

Materyal Metod: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde 2009 Nisan-2017 Mayıs ayları arasında opere edilen 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Hastalar operasyon öncesi Magnetik Rezonans inceleme (MRI) ve/veya Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ile değerlendirilmiştir. Hastalar operasyon sonrası uterus materyalinde tümör miktarına göre i) rezidü tümör yok ii) rezidü tümör <10 mm iii) rezidü tümör > 10 mm olarak üç gruba ayrılmış ve hastaliksız sağkalım incelemesi yapılmıştır.

Sonuçlar: Ortanca yaş 54 olarak hesaplanmıştır. MRI rezidü tümör saptamada sensitivitesi %75 spesifitesi %50 ; PET-BT sensitivitesi %54.5 spesifitesi %50 olarak saptanmıştır. Bir yıllık hastaliksız sağkalım oranları rezidü olmayan, mikroskobik rezidü olan ve makroskobik rezidü olan hastalarda sırası ile %92.3, %80 ve %38.5 olarak tespit edildi.

Yorum: Irradiye serviks kanserinde rezidü tümör saptamada görüntüleme yöntemlerinin başarısı kısıtlıdır. Histopatolojik olarak saptanmış rezidü tümörün büyüklüğü arttıkça hastaliksız sağkalım rakamları azalmaktadır.

GİRİŞ

Serviks kanseri ülkemizde en sık rastlanan 3. jinekolojik malignitedir (1). 1990'lı yılların sonundan itibaren kemoradyoterapi ileri ve lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde standart yöntem olarak kabul edilmiştir (2,3). Evre Ib2 yani tümörün 4 cm den büyük olduğu hastalardan itibaren evre IVa tümörlere kadar standart tedavi eksternal radyoterapi ile eşzamanlı uygulanan kemoterapi ve sonrasında eklenen interstisyel brakiterapidir. Bu şekilde bir tedavi programlandırması ile lokal kontrol evre IB de %98 evre II de %93 evre III de %75 'ere ulaşmaktadır (4).

Özellikle lokal ileri evre serviks kanserli hastalarda (Evre Ib2-Evre IIb) adjuvan histerektominin yeri çokça tartışılmış fakat randomize klinik çalışmalarda standart kemoradyoterapi tedavisi sonrası uygulanan histerektominin ortalama sağkalıma etkisi gösterilememesi sebebi ile bu uygulamadan vazgeçilmiştir (5).

Lokal ileri evre serviks kanserli hastalarda uygulanan kemoradyoterapi sonrası rezidü tümör saptanması klinik yönetimde problemler yaratmaktadır. Rezidü tümör serviks kanserinde ileri

evrelerde daha da artmaktadır (6). Kemoradyoterapi sonrası rezidü tümör saptanan hastalarda tedavi tartışmalıdır (7). Bu grup hastalarda rezidü tümör sıklığını %30 ile %65 arasında bildiren yayınlar literatürde bulunmaktadır (8,9). Rezidü tümörü saptamak amacıyla Magnetik Rezonans (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi farklı görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. PET-BT ile rezidü tümörün metabolik aktivitesi saptanırken MRI ile tümörün boyutu ve yerleşimi belirlenebilmektedir. Kemoradyoterapi alan serviks kanserli hastalarda serviks, vagina ve paraservikal dokulara uygulanan yüksek doz radyoterapi dolayısı ile rezidü tümör saptamada görüntüleme yöntemlerinin başarıları değişkenlik gösterebilmektedir.

Biz de bu retrospektif olarak dizayn edilmiş olan çalışmamızda birincil amaç olarak kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş olan lokal ileri serviks kanserli hastalarda rezidü tümör miktarının rekürrens sıklığına ve sağkalım oranlarına etkisini saptamayı amaçladık, ikincil inceleme olarak da görüntüleme yöntemlerinin irradiye serviks kanserinde rezidü tümör saptamadaki başarısını göstermeye çalıştık.

MATERYAL METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde 2009 Nisan-2017 Mayıs ayları arasında opere edilen 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar inoperabl serviks kanseri nedeni (Evre 1b2-III) ile kemoradyoterapi tedavisi almıştır. Bu hastaların uygulanan kemoradyoterapi tedavisine olan yanıtını değerlendirmek amacı ile Abdominopelvik Tomografi, Difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans İnceleme, 18F-FDG (flouro deoksi glukoz) Pozitron Emisyon Tomografi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri ile yapılan incelemeler Radyasyon onkologu, Medikal onkolog, Radyoloji uzmanı, Nükleer tıp uzmanı ve Jinekolog onkolog birlikteliğinde değerlendirilmiştir. Uzak metastazı olan hastalar ve uterus dışı tümör yayılımı olan hastalar dışlanmıştır. Servikste ve/veya parametriumda lokalize tümörü olan fakat pelvik yan duvar, rektum ve mesane mukozası yayılımı olmayan tümöre sahip hastalara operasyon seçeneği sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların mevcut jinekolojik kanserinin dışında bir malignitesinin olmaması çalışmaya katılma kriteri olarak benimsenmiştir.

Hastalar primer olarak haftalık 50 mg/m² den radyoterapi aldığı süre boyunca Cisplatin tedavisi almıştır. Eksternal Radyoterapi serviks, parametriumlar, uterus ve pelvik lenf nodları alan olarak içerisine alacak şekilde 50 Gy 25 fraksiyondan ; Intrakaviter brakiterapi ise 5.5 Gy 5 fraksiyondan uygulanmıştır

Operasyonlar jinekolog onkolog kontrolünde gerçekleştirilmiştir. Cerrahi prosedür olarak ekstrasfyal histerektomi veya Tip 2-3 radikal histerektomi uygulanmıştır. Operasyon sonrası hastalar kliniğimizde takip edilmiştir. Tüm intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar kayıtlara alınmıştır. Butün histopatolojik incelemeler jinekopatologlar tarafından yapılmıştır. Tümör miktarına göre hastalar 1 cm altı rezidü tümör: mikroskobik tümör/ 1 cm üstü rezidü tümör ise: makroskobik tümör olarak ayrılmıştır.

Hastaların takipleri kliniğimizce yapılmıştır. Hastalar taburcu edildikten sonra her 3 ayda bir jinekolojik muayene, transvaginal ultrason ve pap smear ile değerlendirilmiş, 6 ayda birde tüm batın tomografi ihtiyaç halinde de PET-BT inceleme yapılmıştır.

Retrospektif veri analizine dayanan bu çalışmada tüm klinik bilgiler hastane klinik kayıtlarından alınmıştır. Hasta takipleri tamamen kliniğimizce yapılmış olup bilgiler klinik hasta kayıtlarından alınmıştır.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 23 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Sensitivite cerrahi sonrası rezidü tanısı alan hastalarda pozitif olan tarama yöntemi yüzdesi olarak tanımlandı. Spesifite , cerrahi sonrası rezidü tanısı almayan hastalarda negatif olan tarama yöntemi yüzdesi olarak tanımlandı. Her iki grup için hastalısız sağkalım analizleri Kaplan-Meier log-rank test kullanılarak hesaplandı. P değeri < 0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

SONUÇLAR

2009-2017 yılları arasında opere olan 31 hasta çalışmaya alınmıştır. Ortanca takip süresi 17 ay (5-41 ay) olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda ortanca yaş 54 (36-82) olarak hesaplanmıştır. Hastaların önemli bir kısmında operasyon öncesi başlangıç evresi evre IIB olarak saptanmıştır. Lokal yayılımı olan fakat 4 cm'den büyük tümörü olan hastalar (Evre Ib2) genel kohort içerisinde %13 ile yer almış olup %6.5 oranında da Evre IV üzeri hastalar kohortta bulunmaktadır. Kohort içerisinde 2 hasta (%6.5) erken evre olmak ile beraber lenf nodu pozitifliği bulgusu taşıdığından dolayı inoperabl olarak kabul edilmiş ve kemoradyoterapi tedavisi alan grubu dahil olmuşlardır.(Tablo 1)

Hastaların önemli bir kısmında tümörün histolojik alt tipi skuamöz hücreli karsinom olarak bulunmuştur. Hastaların %74'ünde (23 hasta) skuamöz hücreli karsinom bulunmakta iken servikal adenokarsinom tanısı genel kohortun %13'ünde (4 hasta) adenoskuamöz hücreli karsinom %3.2 (1 hasta) olarak saptanmıştır. Nadir patolojiler içerisinde taşlı yüzük hücreli karsinom, indiferansiye tümör ile karşılaşmıştır. Bu hastalar kohortta diğer histopatolojik grup içerisinde tanımlanmıştır. (Tablo 1)

Kemoradyoterapi tedavisi sonrası operasyon yapılma nedenleri çalışmamızda araştırılmış ve en sık operasyon yapılma nedeni rezidü tümör saptanması olmuştur. 18 hastada (%58.5) görüntüleme yöntemleri ile beraber rezidü tümör saptanmış ve bu hastalara operasyon önerilmiştir. 4 hastada hem rezidü tümör saptanmış hem de brakiterapi uygulanamadığı için operasyon önerilmiştir. Sadece brakiterapi uygulanamadığı için operasyon önerilen hasta sayısı 3 olup kohortta %9.7 ile tanımlanmıştır. (Tablo 1)

Operasyon yöntemi seçiminde görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmıştır. Görüntüleme yöntemlerinde tümörün uterusu sınırlı olduğu düşünülen olgularda basit tip 1 histerektomi uygulanmış, parametrium tutulumu veya proksimal vaginada şüpheli tutulum olan olgularda ise radikal histerektomi uygulanmıştır. Hastaların %80 inde basit histerektomi uygulanmış 5 hastada ise (%16) radikal histerektomi tercih edilmiştir. (Tablo 1)

Hastaların postoperatif dönemde rastlanan uzun dönem komplikasyonu olarak en sık uriner sistem fistülleri izlenmiş olup 4 hastada (%13) postoperatif dönemde ureterovaginal ve vezikovaginal fistül görülmüştür.

Histerektomi sonrası piyesten çıkan tümör miktarı olarak hastalar üç gruba ayrılmıştır. Hastaların önemli bir kısmında (%42-16 hasta) piyeste histopatolojik olarak tümör izlenmemiştir. 5 hastada ise (%) 10 mm altında tümör saptanmış ve bu grup mikroskobik tümör grubu olarak tanımlanmıştır. 13 hastada ise 1 cm üzerinde tümör histopatolojik olarak belirlenmiş olup bu grup makroskobik tümör grubu olarak tanımlanmıştır. Bu üç grubun bir yıllık hastalısız sağkalım oranları sırası ile %92-%80 ve %38 olarak ölçülmüş olup bu sonuçlar ile piyeste rezidü tümörün sağkalım için önemli bir parametre olduğu bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$) (Tablo 1)

Çalışmada görüntüleme yöntemlerinin kemoradyoterapi tedavisi almış olan hastalardaki başarısı karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemleri içerisinde Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ve Magnetik Rezonans İnceleme (MRI) karşılaştırılmıştır. Tek başına Magnetik Rezonans'ın radyoterapi sonrası tümörü saptama sensitivitesi %75 spesifitesi %50 olarak bulunmuştur. Tek başına Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ise tümörü saptama sensitivitesi %54.5 iken spesifitesi %50 olarak bulunmuştur. (Tablo 1)

Genel kohortta takip süresi içerisinde 17 hastada rekürrens gelişmiştir. Bu genel grup içerisinde %54 ile tanımlanmıştır. 14 hasta (%46) ise takip süresince rekürrens geliştirmemiştir. Operasyon sonrası piyesteki rezidü tümör miktarına göre hastalar gruplara ayrıldığında tümör izlenmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ile piyeste 1 cm'den fazla tümöre rastlanan gruba göre 1 yıllık hastalısız sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır. (Şekil 1)

TARTIŞMA

Serimizdeki 31 hastanın klinikopatolojik özelliklerini incelediğimiz zaman ortanca yaş 54 olarak bulunmuş olup literatürde bu özellikte hastaların olduğu çalışmalar incelendiğinde ortanca yaşın 50-55 arasında kümelendiği gözlenmektedir (8,9). Hastaların çoğunluğu evre IIB grubunda olup (%58) bu durum kemoradyoterapi tedavisi başlanan serviks kanserlerindeki evre IIB yoğunluğu ile uyumlu gözükmektedir. Histopatolojik alt tip incelendiğinde adenokarsinom oranı %16 skuamöz hücreli karsinom oranı %72 olarak izlenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalara göre adenokarsinom sıklığı çalışmamızda bir miktar daha yüksek izlenmiştir (5,8).

Operasyon yapılan hastaların dağılımı incelendiği zaman en yüksek sıklığın rezidü tümör saptanan ve/veya brakiterapi uygulanamayan hastalar olduğu bulunmuştur. Bu iki grup hastaların %80 ini oluşturmaktadır.

Hastaların %42'sinde piyeste 1 cm'den daha fazla tümör saptanmıştır. Bu grup makroskopik tümör grubu olarak tanımlanmıştır. Kohortun %16'sında mikroskopik tümör saptanmış yine %42'lik hasta grubunda piyeste tümör saptanmamıştır. Kemoradyoterapi sonrası komplet patolojik cevap Ferrandina'nın çalışmasında %40 Hequet ve arkadaşları ise %54 bulunmuş olup bu durum irradiye serviks kanseri sonrası rezidü tümör diye opere edilen hasta grubunda yarıya yakın olguda piyeste tümör izlenmediğini destekleyen önemli bir veridir.

Çalışmamızda rezidü tümör ön tanısı ile opere edilen hastaların tanısında Magnetik Rezonans İnceleme (MRI) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) değerlendirilmiştir. Yapılan inceleme sonucunda Magnetik Rezonans İnceleme (MRI) tümör saptama sensitivitesi %75 spesifitesi %50 bulunmuştur. Literatürde irradiye serviks tümöründe Magnetik Rezonans sensitivitesi Valduvico ve arkadaşları tarafından %60 Vincens ve arkadaşları tarafından da %50 olarak bulunmuştur (10,11). MRI sensitivitesini literatürde en yüksek veren çalışmalardan biri olan Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da sensitivite %77.8, spesifite %41.7 olarak gösterilmiştir(12). Bu düşük sensitivite ve spesifite oranları literatürde araştırılmış ve Koh ve arkadaşları difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans incelemeyi önermişlerdir. Fakat bizim çalışmamız göstermiştir ki difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans inceleme dahi sensitivite ve spesifite de bir olumlu etki yapmamıştır (13). Rezidü tümör miktarını göstermek için önerilen bir diğer yöntem olan PET-BT çalışmamızda da incelenmiştir. Barwick ve arkadaşları tarafından bu grup hastada rezidü tümör tanımlamada PET-BT'nin etkili olabileceği belirtilmiş olmak ile beraber (14) bizim çalışmamızda elde edilen PET-BT ile ilgili sensitivite ve spesifite rakamları (%54.5 -%50) tatmin edici olmaktan uzaktır. Bu durum özellikle glukoz metabolizması üzerinden çalışan 18 F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) PET-BT incelemenin irradiye serviks ve vagina dokularında tümör tanımlamada zorluk içinde olduğunu göstermektedir. Difüzyon ağırlıklı MRI ile 18F-FDG PET-BT incelemedeki başarısız sonuçlar irradiye serviks kanserinde görüntüleme ve tümör tanımlama da yeni yöntemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Piyeste rezidü tümör miktarı ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişki çalışmamızın temel inceleme konusu olup rezidü tümör saptanmayan hastalar ile mikroskopik ve makroskopik tümör saptanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede hastalısız sağkalım sonuçlarında fark olduğu gösterilmiştir. Bir yıllık hastalısız sağkalım oranları çalışmamızda piyeste tümör saptanmayan grupta %92.3 piyeste mikroskopik tümör saptanan grupta %80 piyeste makroskopik tümör saptanan grupta %38.5 olarak hesaplanmıştır. Hequet ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada piyeste rezidü tümör miktarı 10 mm üzeri olan hastaların piyeste rezidü tümör miktarı 10 mm altı ve piyeste rezidü tümör miktarı 1mm altı olan hastalara oranla hastalısız sağkalım zamanlarının istatistiksel olarak anlamlı azaldığını fakat piyeste tümör miktarı 1mm altı grup ile piyeste tümör miktarı 1mm-10mm olan grup arasında hastalısız sağkalım rakamları arasında fark olmadığını ifade etmiştir (9). Ferrandina ve ekibi ise piyeste rezidü tümörü olmayan grup ile piyeste hem rezidü tümörü 1-10 mm olan grup ile hem de 10 mm üzeri tümör saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir hastalısız sağkalım sonuçları farkı olduğunu göstermiştir (8). Rezidü tümör ve sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada da Marchand ve arkadaşları piyeste makroskopik tümörü olan olgularda 4 yıllık hastalısız sağkalımın %51 rezidü tümörü olmayan olgularda ise 4 yıllık hastalısız sağkalım %93 olarak ölçmüştür (15). Bizim çalışmamız her ne kadar kısa takip süresine sahip olmak ile

beraber irradiye serviks tümörü olan hastalarda rezidü tümör miktarının sağkalım üzerine önemli bir parametre olduğunu göstermektedir .

Çalışmamızda piyeste 10 mm üzeri tümörü olan 13 hastanın 12 tanesinde takip süresince hastalığın nüksettiğini görmekteyiz. Literatürde de Azria ve arkadaşları kemoradyoterapi sonrası piyeste rezidü tümörü olan 10 hastanın 7 tanesinin 2 yıl içerisinde nüksettiğini göstermiştir (16). Bizim çalışmamızda göstermektedir ki piyeste rezidü tümörü olan hastalar nüks için yüksek risk altında olup bu hastaların yakın takip edilmesi önemlidir. Bir diğer önemli hususta bu hasta grubunda konsolidasyon tedavisi bir seçenek olarak düşünülmelidir. Bu konu ile ilgili randomize çalışmaların planlanması literatüre büyük katkı sağlayacaktır.

Madalyonun diğer ucunda piyeste rezidü tümör bulunmayan hastaların (13 hasta) sadece 1 tanesinde takip süresince rekürrens gelişmiştir. Kemoradyoterapi sonrası opere edilen hasta grubunda eğer histerektomi piyesinde tümör izlenmezse bu hasta grubunda rekürrens riskinin önemli derecede azaldığı çalışmamızda gösterilmiştir

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki cerrahi olarak inoperabl olarak kabul edilen ve kemoradyoterapi tedavisi alan hastalarda tedavi yanıtını göstermede (Rezidü tümör saptamada) ne Difüzyon ağırlıklı Magnetik Rezonans İnceleme ne de 18F-FDG Pozitron Emisyon Tomografi yeterli sensitivite ve spesifitede başarı göstermektedir. Kesin sonuç histopatolojik inceleme ile alınmaktadır. Bu hasta grubunda histerektomi materyalindeki tümör miktarı ne kadar artarsa sağkalım oranları düşme nüks sıklığı artma eğilimindedir. Özellikle rezidü tümör miktarı 1 cm üzeri olan hasta portföyünde yüksek rekürrens miktarları izlenmektedir. Bu hasta grubu postoperatif dönemde rekürrens açısında yakın takibe alınmalıdır.

Referanslar

1. Gültekin M, Küçükyıldız I, Karaca M, Trends of Gynecological Cancers in Turkey Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: S1YS9
2. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781–6.
3. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802–12.
4. Sturdza A, Potter R, Fokdal LU et al (2016) Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 120:428–433
5. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler WC Jr, Gynecologic Oncology Group: Gynecologic Oncology Group. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003, 89:343-353.
6. Carcopino X, Houvenaeghel G, Buttarelli M et al (2008) Equivalent survival in patients with advanced stage IB-II and III-IVA cervical cancer treated by adjuvant surgery following chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 34:569–575
7. Hass P, Eggemann H, Costa S et al. Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer *Strahlenther Onkol* (2017) 193:1048–1055
8. G. Ferrandina, P.A. Margariti, D. Smaniotto, M. Petrillo, M.G. Salerno, A. Fagotti, et al., Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery, *Gynecol. Oncol.* 119 (2010) 404–410.
9. D. Hequet, E. Marchand, V. Place, V. Fourchette, A. De La Rochefordiere, S. Dridi, et al., Evaluation and impact of residual disease in locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiation therapy: results of a multicenter study, *Eur. J. Surg. Oncol.* 39 (2013) 1428–1434.
10. Valduvico I, Biete A, Rios I. Et al. Correlation between clinical findings and magnetic resonance imaging for the assessment of local response after standard treatment in cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013;18:214-9
11. E. Vincens, C. Balleyguier, A. Rey, C. Uzan, E. Zareski, S. Gouy, et al., Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgical pathologic results, *Cancer* 113 (2008) 2158–2165.
12. Kim Y.J, Byun J S, Kim Y.S et al. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 144 (2017) 34-39

13. D.M. Koh, D.J. Collins, Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology, *AJR Am. J. Roentgenol.* 188 (2007) 1622–1635.
14. T.D. Barwick, A. Taylor, A. Rockall, Functional imaging to predict tumor response in locally advanced cervical cancer, *Curr. Oncol. Rep.* 15 (2013) 549–558.
15. Marchand P.C, Chargari C, Bouaita R et al. What to expect from immediate salvage hysterectomy following concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer *Cancer/Radiotherapie* 19 (2015) 710-717
16. Azria E, Morice P, Haie-Meder C, et al. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:332–7.