

USO DELLE TECNICHE DI IMAGING NEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA

Il ruolo principale della stadiazione del tumore della cervice uterina è distinguere i tumori in stadio Ia e Ib (che possono giovare della terapia chirurgica) dagli stadi più avanzati (che devono essere trattati con radioterapia o con radio-chemioterapia (1)

Le tecniche radiologiche contrasto grafiche tradizionali, come l'urografia, il clisma con bario e la linfoangiografia non vengono praticamente più utilizzate, mentre è incrementato l'impiego di tecniche quali la Risonanza Magnetica (RM) e la Tomografia Computerizzata TC (2)

RADIOGRAFIA TRADIZIONALE

La radiografia del torace è una tecnica di stadiazione che può rilevare versamento pleurico o metastasi polmonari, che si verificano nei casi avanzati di malattia. La TC del torace è comunque in queste occasioni maggiormente accurata.

UROGRAFIA

L'urografia è una tecnica molto sensibile per rilevare l'ostruzione urinaria. Tuttavia una bassa incidenza (2.4%) di ostruzione urinaria è rilevabile negli stadi Ib di malattia e ciò contrasta con l'impiego routinario di questa tecnica (3, 4). Anche l'uso della cistoscopia, della rettosigmoidoscopia e del clisma con bario non è attualmente raccomandato di routine (3-5).

ECOGRAFIA (US)

L'ecografia addominale è una metodica molto sensibile nell'identificare eventuale idronefrosi, ma ha un ruolo limitato nella valutazione dell'estensione locale della neoplasia.

L'ecografia trans vaginale e l'ecografia trans rettale sono state utilizzate per la valutazione dell'estensione locale della neoplasia, ma hanno un'accuratezza limitata nella identificazione dell'infiltrazione dei parametri e delle pareti della pelvi, a causa del basso contrasto tissutale, del campo di vista limitato e del fatto di essere un esame operatore dipendente (6, 7)

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

La TC ha un accuratezza variabile dal 32 all'80% nella stadiazione del tumore cervicale. La sensibilità nell'identificare l'infiltrazione dei parametri è compresa tra il 17 ed il 100%, con una media del 64% (8-11, 13-15, 20). La specificità varia tra il 50 ed il 100%, con una media dell'81% (8-11, 13-15, 20).

L'accuratezza della TC incrementa negli stadi più avanzati di malattia; mentre ha un ruolo limitato nella valutazione dell'infiltrazione parametricale iniziale (valore predittivo positivo del 58%) (8-11, 13-15, 20). La maggiore limitazione della TC nella stadiazione locale è la difficoltà nel distinguere il tumore dallo stroma cervicale e dalle strutture parametriche (21). Così la TC è utilizzata soprattutto negli stadi avanzati di malattia per la valutazione delle adenopatie (valore predittivo positivo 50.8-65%; valore predittivo negativo 86-96%) (9-15,16-20,22,23), con una sensibilità del 31-65% (2,22): la valutazione del solo criterio dimensionale nella diagnosi di adenopatie è responsabile della bassa sensibilità in quanto metastasi linfonodali microscopiche possono non essere diagnosticate. La TC è inoltre utilizzata per valutare eventuali metastasi a distanza (24).

RISONANZA MAGNETICA (RM)

La RM, grazie alle sue caratteristiche intrinseche (elevato contrasto tissutale) è molto accurata nella valutazione delle dimensioni del tumore, della sua estensione (esofitico o endocervicale) e della profondità dell'infiltrazione stromale. La RM è nel complesso superiore alla visita clinica e le dimensioni della neoplasia sul pezzo operatorio corrispondono alle dimensioni rilevate alla RM nel 70-94% dei casi [25,14,21,26-29].

L'accuratezza complessiva della RM nella stadiazione della neoplasia della cervice uterina varia dal 75 al 96% [8-11,14,27,29,31-36].

Per la valutazione dell'infiltrazione parametricale la RM ha una sensibilità del 40-57% e una specificità del 77-80% [8-11,14,30,27,29,31-36].

La RM è nel complesso superiore alla TC nella valutazione dell'infiltrazione parametricale [34-11,14,27,29,31-33,35,36], mentre nella valutazione delle adenopatie la sensibilità (30-73%) e la specificità (93-95%) sono sovrapponibili a quelle della TC [8-11,14,22,27,29,31-42].

Per la valutazione dell'estensione locale di malattia le immagini T2 pesate sono superiori alle sequenze T1 pesate eseguite dopo somministrazione di mdc e.v. [43].

In uno studio su pazienti con tumore cervicale, quelle sottoposte ad RM di stadiazione come primo esame hanno richiesto meno approfondimenti diagnostici rispetto alle pazienti che sono state inizialmente sottoposte ad altre tecniche di imaging (44). Inoltre criteri fondamentali per la valutare la prognosi e la sopravvivenza delle pazienti (come le dimensioni del tumore > 4 cm e l' infiltrazione parametriale) sono ben valutati dalla RM [22,25,45], che è pertanto l'imaging di prima scelta.

Come la TC anche la RM si basa infatti su un criterio dimensionale nella identificazione di adenopatia e questo può limitare la valutazione delle micro metastasi [46].

LINFOANGIOGRAFIA

Sebbene la linfoangiografia sia stata ampiamente utilizzata in passato per la valutazione delle adenopatie nelle pazienti con tumore della cervice uterina, attualmente è rimpiazzata dalla TC e dalla RM. Alcuni studi [47-49] hanno infatti comparato la TC e la linfoangiografia, che mostrano sostanzialmente la stessa accuratezza (il 72-95% per la TC ed il 71-88% per la linfoangiografia). La TC è risultata più specifica (88-95% rispetto al 59-93% della linfoangiografia), mentre la linfoangiografia è risultata più sensibile (63-88% rispetto al 53-72% della TC), specialmente negli stadi iniziali di malattia (I-II) [47-49]. In una meta-analisi che ha comparato l'utilizzo della TC, della RM e della linfoangiografia nell'identificazione delle adenopatie, non ci sono state significative differenze dell'accuratezza diagnostica di tali metodiche, sebbene la RM sia risultata lievemente superiore [50].

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

Sebbene il ruolo effettivo della PET nel carcinoma della cervice uterina sia ancora in valutazione, questa metodica può essere utilizzata per la valutazione delle adenopatie e nella recidiva di tumore. Nell'identificazione di malattia linfonodale la PET ha dimostrato una sensibilità del 79-91% ed una specificità del 95-100%, più alte della TC e della RM [51,52], sebbene micro metastasi possano comunque non essere

evidenziate [53]. Anche l'accuratezza complessiva è maggiore per la PET (78%) che per la RM (67%) [40]. Un altro studio ha dimostrato che la prognosi è migliore per le pazienti con PET negativa e TC negativa per adenopatie. La presenza di linfonodi para-aortici positivi alla PET è invece il fattore prognostico peggiore per la sopravvivenza delle pazienti [54]. La TC/PET ha un grosso potenziale nella valutazione dei linfonodi in quanto combina un dato funzionale, metabolico, alla risoluzione spaziale della TC. Studi recenti hanno riportato per la TC/PET una sensibilità del 58-72%, una sensibilità del 93-99% ed una accuratezza dell'85-99% nella identificazione di linfonodi metastatici da tumore della cervice uterina [38,55]. Un altro studio ha dimostrato che quando la TC è negativa, la PET ha una sensibilità dell'85.7%, una specificità del 94.4% ed una accuratezza del 92% per l'identificazione di linfonodi metastatici nelle pazienti con tumore avanzato della cervice uterina [56] [57]. Per l'identificazione delle recidive, la PET ha dimostrato una sensibilità dell'85.7-90.3% ed una specificità del 76.1-86.7% (58-60); la PET ha perciò un valore aggiunto nelle pazienti che devono essere sottoposte a terapia di salvataggio e necessitano di un'accurata stadiazione (61, 62).

SCINTIGRAFIA

La scintigrafia non è indicata nella stadiazione iniziale nelle pazienti asintomatiche in stadio 0, I o II (63, 64), mentre può essere usata in pazienti in stadio avanzato (III e IV) con sintomi da metastasi ossee o con ipercalcemia. Si ipotizza che in futuro la TC/PET possa rimpiazzare la scintigrafia ossea.

CONCLUSIONE

La prognosi del carcinoma della cervice uterina è principalmente determinata dall'interessamento linfonodale (54); questo a sua volta è legato allo stadio di malattia, al volume della neoplasia e al grado istologico (25, 65-71). Attualmente il sistema di stadiazione per il tumore della cervice uterina è basato sulla classificazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) [72]. La classificazione FIGO è basata sulla visita in anestesia, la colposcopia, la cistoscopia, la rettosigmoidoscopia, l'urografia, il clisma con il bario e la radiografia del torace [73]. La classificazione FIGO è gravata da un'alta percentuale di

errori: la percentuale di errore è del 28% quando la malattia è in stadio Ib, mentre è del 50-64% quando la malattia è in stadio IIa-IIb [25,74-79]. La valutazione clinica sottostima lo stadio chirurgico di malattia nel 15-36% delle pazienti (74-79)]. Nello stadio Ib la sottostima dell'estensione del tumore è del 21% e la sovrastima del 6% [74-79]. Nonostante queste limitazioni moderne tecniche di imaging quali gli ultrasuoni, la TC e la RM non sono state incluse negli algoritmi di stadiazione tradizionale: gli argomenti più comuni contro l'uso della TC e della RM sono gli alti costi e la scarsa disponibilità di apparecchiature. Nonostante ciò la RM è ormai comunemente considerata la tecnica di imaging più accurata per la stadiazione e la pianificazione terapeutica (oltre che per il follow-up) del tumore della cervice uterina. In particolare la RM è più accurata e meno invasiva nella stadiazione pre-trattamento rispetto alle tecniche di imaging incluse nel protocollo FIGO.

Rx torace sistematico di stadiazione non indicata in pazienti con stadio Ia1, Ia2 e Ib1, mentre mantiene l'indicazione nelle pazienti con stadio superiore se TC torace non eseguibile.

Le pazienti con stadio clinico \geq Ib1 e < IV dovrebbero essere sottoposte ad RM pelvica con mdc

L'esame PET con contemporaneo esame TC (indicato in tutte le pazienti con stadio clinico \geq Ib1) non è applicabile di routine nella realtà italiana.

Le pazienti con stadio clinico \geq Ib1 dovrebbero essere sottoposte ad una TC dell'addome e del torace con mdc.

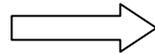
Le pazienti non candidate alla chirurgia dovrebbero essere sottoposte sempre ad esame TC/PET

La cistoscopia e la rettoscopia dovrebbero essere utilizzate SOLO in caso di imaging dubbio

Gli ultrasuoni, l'urografia, il clisma con bario e la linfoangiografia non sono indicati.

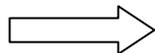
ALGORITMO SULL'IMPIEGO DELLE TECNICHE DI IMAGING NEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA

PAZIENTI IN STADIO
clinico Ia



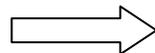
NESSUN
APPROFONDIMENTO
DI IMAGING

PAZIENTI IN STADIO
clinico Ib-IIa



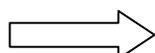
- RISONANZA
MAGNETICA PELVI,
- TC ADDOME SUP E
TORACE
- TC-PET se
radioterapia esclusiva

PAZIENTI IN STADIO
clinico IIb e III



- RISONANZA
MAGNETICA PELVI
- TC TORACE E ADDOME
SUP.con mdc
- CT-PET

PAZIENTI IN STADIO
clinico IV



- TC TORACE E ADDOME
CON MDC
- CT-PET

BIBLIOGRAFIA

1. Kaur H, Silverman PM, Iyer RB, Verschraegen CF, Eifel PJ, Charnsangavej C. Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma. *AJR* 2003; 180(6):1621-1631. 1
2. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol* 2005; 23(36):9329-9337.
3. Shingleton HM, Fowler WC, Jr., Koch GG. Pretreatment evaluation in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110(3):385-389.
4. van Nagell JR, Jr., Sprague AD, Roddick JW, Jr. The effect of intravenous pyelography and cystoscopy on the staging of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1975; 3(1):87-91.
5. Lindell LK, Anderson B. Routine pretreatment evaluation of patients with gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 1987; 69(2):242-246.
6. Cobby M, Browning J, Jones A, Whipp E, Goddard P. Magnetic resonance imaging, computed tomography and endosonography in the local staging of carcinoma of the cervix. *Br J Radiol* 1990; 63(753):673-679.
7. Innocenti P, Pulli F, Savino L, et al. Staging of cervical cancer: reliability of transrectal US. *Radiology* 1992; 185(1):201-205.
8. Ho CM, Chien TY, Jeng CM, Tsang YM, Shih BY, Chang SC. Staging of cervical cancer: comparison between magnetic resonance imaging, computed tomography and pelvic examination under anesthesia. *J Formos Med Assoc* 1992; 91(10):982-990.
9. Janus CL, Mendelson DS, Moore S, Gendal ES, Dottino P, Brodman M. Staging of cervical carcinoma: accuracy of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Clin Imaging* 1989; 13(2):114-116.
10. Kim SH, Choi BI, Han JK, et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(4):633-640.
11. Kim SH, Choi BI, Lee HP, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990; 175(1):45-51.

12. Matsukuma K, Tsukamoto N, Matsuyama T, Ono M, Nakano H. Preoperative CT study of lymph nodes in cervical cancer--its correlation with histological findings. *Gynecol Oncol* 1989; 33(2):168-171.
13. Newton WA, Roberts WS, Marsden DE, Cavanagh D. Value of computerized axial tomography in cervical cancer. *Oncology* 1987; 44(2):124-127.
14. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995; 86(1):43-50.
15. Vas W, Wolverson M, Freel J, Salimi Z, Sundaram M. Computed tomography in the pretreatment assessment of carcinoma of the cervix. *J Comput Tomogr* 1985; 9(4):359-368.
16. Brenner DE, Whitley NO, Prempre T, Villasanta U. An evaluation of the computed tomographic scanner for the staging of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1982; 50(11):2323-2328.
17. Camilien L, Gordon D, Fruchter RG, Maiman M, Boyce JG. Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 30(2):209-215.
18. Villasanta U, Whitley NO, Haney PJ, Brenner D. Computed tomography in invasive carcinoma of the cervix: an appraisal. *Obstet Gynecol* 1983; 62(2):218-224.
19. Walsh JW, Amendola MA, Konerding KF, Tisnado J, Hazra TA. Computed tomographic detection of pelvic and inguinal lymph-node metastases from primary and recurrent pelvic malignant disease. *Radiology* 1980; 137(1 Pt 1):157-166.
20. Walsh JW, Goplerud DR. Prospective comparison between clinical and CT staging in primary cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137(5):997-1003.
21. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(36):5687-5694.
22. Bellomi M, Bonomo G, Landoni F, et al. Accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of lymph node involvement in cervix carcinoma. *Eur Radiol* 2005; 15(12):2469-2474.

23. Whitley NO, Brenner DE, Francis A, et al. Computed tomographic evaluation of carcinoma of the cervix. *Radiology* 1982; 142(2):439-446.
24. Pannu HK, Fishman EK. Evaluation of cervical cancer by computed tomography: current status. *Cancer* 2003; 98(9 Suppl):2039-2043.
25. Soutter WP, Hanoch J, D'Arcy T, Dina R, McIndoe GA, DeSouza NM. Pretreatment tumour volume measurement on high-resolution magnetic resonance imaging as a predictor of survival in cervical cancer. *BJOG* 2004; 111(7):741-747.
26. Choi SH, Kim SH, Choi HJ, Park BK, Lee HJ. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(5):620-627.
27. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, Chang YC, Winkler ML, Stern JL. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988; 166(3):623-631.
28. Narayan K, McKenzie A, Fisher R, Susil B, Jobling T, Bernshaw D. Estimation of tumor volume in cervical cancer by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(5):e163-168.
29. Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, et al. Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging. *Radiology* 1989; 171(1):245-251.
30. Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV, et al. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation - ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology* 2007; 245(2):491-498.
31. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1):59-66.
32. Greco A, Mason P, Leung AW, Dische S, McIndoe GA, Anderson MC. Staging of carcinoma of the uterine cervix: MRI-surgical correlation. *Clin Radiol* 1989; 40(4):401-405.
33. Lien HH, Blomlie V, Iversen T, Trope C, Sundfor K, Abeler VM. Clinical stage I carcinoma of the cervix. Value of MR imaging in determining invasion into the parametrium. *Acta Radiol* 1993; 34(2):130-132.
34. Sheu M, Chang C, Wang J, Yen M. MR staging of clinical stage I and IIa cervical carcinoma: a reappraisal of efficacy and pitfalls. *Eur J Radiol* 2001; 38(3):225-231.

35. Togashi K, Nishimura K, Itoh K, et al. Uterine cervical cancer: assessment with high-field MR imaging. *Radiology* 1986; 160(2):431-435.
36. Waggenpack GA, Amparo EG, Hannigan EV. MR imaging of uterine cervical carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12(3):409-414.
37. Choi HJ, Kim SH, Seo SS, et al. MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer. *AJR* 2006; 187(5):W538-543.
38. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2006; 106(4):914-922.
39. Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994; 190(3):807-811.
40. Park W, Park YJ, Huh SJ, et al. The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(5):260-264.
41. Popovich MJ, Hricak H, Sugimura K, Stern JL. The role of MR imaging in determining surgical eligibility for pelvic exenteration. *AJR* 1993; 160(3):525-531.
42. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR* 2000; 175(3):759-766.
43. Sironi S, De Cobelli F, Scarfone G, et al. Carcinoma of the cervix: value of plain and gadolinium-enhanced MR imaging in assessing degree of invasiveness. *Radiology* 1993; 188(3):797-801.
44. Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al. Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up--cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology* 1996; 198(2):403-409.
45. deSouza NM, Dina R, McIndoe GA, Soutter WP. Cervical cancer: value of an endovaginal coil magnetic resonance imaging technique in detecting small volume disease and assessing parametrial extension. *Gynecol Oncol* 2006; 102(1):80-85.
46. Narayan K. Arguments for a magnetic resonance imaging-assisted FIGO staging system for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(4):573-582.

47. Feigen M, Crocker EF, Read J, Crandon AJ. The value of lymphoscintigraphy, lymphangiography and computer tomography scanning in the preoperative assessment of lymph nodes involved by pelvic malignant conditions. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165(2):107-110.
48. Furnell EC, Wellner R. [Lymphography--farewell to a routine method in pretherapeutic staging?]. *Rontgenblatter* 1988; 41(2):68-71.
49. La Fianza A, Dore R, Di Giulio G, et al. [Lymph node metastasis of carcinoma of the cervix uteri. Role of lymphography and computerized tomography]. *Radiol Med (Torino)* 1990; 80(4):486-491.
50. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278(13):1096-1101.
51. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(1):183-191.
52. Reinhardt MJ, Ehrhrit-Braun C, Vogelgesang D, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001; 218(3):776-782.
53. Hope AJ, Saha P, Grigsby PW. FDG-PET in carcinoma of the uterine cervix with endometrial extension. *Cancer* 2006; 106(1):196-200.
54. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19(17):3745-3749.
55. Sironi S, Buda A, Picchio M, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006; 238(1):272-279.
56. Lin WC, Hung YC, Yeh LS, Kao CH, Yen RF, Shen YY. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003; 89(1):73-76.
57. Allen D, Narayan K. Managing advanced-stage cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(4):591-609.
58. Chung HH, Jo H, Kang WJ, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007; 104(3):529-534.
59. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1):186-190.

60. Ryu SY, Kim MH, Choi SC, Choi CW, Lee KH. Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003; 44(3):347-352.
61. Yen TC, See LC, Chang TC, et al. Defining the priority of using 18F-FDG PET for recurrent cervical cancer. *J Nucl Med* 2004; 45(10):1632-1639.
62. Chang TC, Law KS, Hong JH, et al. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer* 2004; 101(1):164-171.
63. du Toit JP, Grove DV. Radioisotope bone scanning for the detection of occult bony metastases in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987; 28(2):215-219.
64. Katz RD, Alderson PO, Rosenshein NB, Bowerman JW, Wagner HN, Jr. Utility of bone scanning in detecting occult skeletal metastases from cervical carcinoma. *Radiology* 1979; 133(2):469-472.
65. Burghardt E, Pickel H. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1978; 52(2):138-145.
66. Gauthier P, Gore I, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW, Jr., Hatch KD. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985; 66(4):569-574.
67. Hoskins WJ, Perez C, Young RC. Gynecologic tumors. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer- principles & practice of oncology, Vol. 1. 3rd ed.* Philadelphia, Pa.: J. B. Lippincott; 1989:1114-1119.
68. Hricak H, Quivey JM, Campos Z, et al. Carcinoma of the cervix: predictive value of clinical and magnetic resonance (MR) imaging assessment of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(4):791-801.
69. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 46(5):507-510.
70. Van Nagel JR, Jr., Donaldson ES, Parker JC, Van Dyke AH, Wood EG. The prognostic significance of cell type and lesion size in patients with cervical cancer treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 1977; 5(2):142-151.
71. White CD, Morley GW, Kumar NB. The prognostic significance of tumor emboli in lymphatic or vascular spaces of the cervical stroma in

- Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(3):342-349.
72. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58(2):157-158.
73. Pecorelli S, Odicino F. Cervical cancer staging. *Cancer J* 2003; 9(5):390-394.
74. Chung CK, Nahhas WA, Zaino R, Stryker JA, Mortel R. Histologic grade and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981; 12(3):348-354.
75. Dargent D, Frobert JL, Beau G. V factor (tumor volume) and T factor (FIGO classification) in the assessment of cervix cancer prognosis: the risk of lymph node spread. *Gynecol Oncol* 1985; 22(1):15-22.
76. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3):352-357.
77. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980; 9(1):90-98.
78. Van Nagell JR, Jr., Roddick JW, Jr., Lowin DM. The staging of cervical cancer: inevitable discrepancies between clinical staging and pathologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110(7):973-978.
79. Zander J, Baltzer J, Lohe KJ, Ober KG, Kaufmann C. Carcinoma of the cervix: an attempt to individualize treatment. Results of a 20-year cooperative study. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139(7):752-759.