

2014

Rete Oncologica Piemonte e Valle D'Aosta



L'IMAGING del TUMORE della CERVICE UTERINA

A cura del gruppo di studio Tumori Ginecologici:

Aroasio Emiliano	Ballario Paola
Barbero Maggiorino	Beldi Debora
Bellotti Giovanna Paola	Bombaci Sebastiano
Buosi Roberta	Camanni Marco
Carnino Flavio	Chiappa Andrea
Destefanis Marinella	Di Costanzo Gianna
Enria Raffaella	Ferrero Annamaria
Franchini Loredana	Ghione Nicola
Ghiringhello Bruno	Iskra Liliana
Jura Roberto	Marenco Davide
Martra Francesca	Melano Antonella
Menato Guido	Pontiglio Enrica
Ponzone Riccardo	Prestipino Josephine
Puppo Andrea	Ravarino Nicoletta
Rigault Irene	Tessa Maria
Trifoglio Oria	Scapoli Paola
Sirotovà Zuzana	Urgesi Alessandro
Vendola Nicoletta	Vigone Alessandro
Viora Elsa	Volpi Eugenio Oreste
Zavallone Laura	

Coordinatore Prof. Paolo ZOLA

Il documento sull'imaging del tumore della cervice è stato suddiviso, come per le altre patologie neoplastiche della pelvi femminile, in tre parti:

1. screening e diagnosi
2. stadiazione
3. follow-up

Di ogni metodica di imaging (ecografia, TC, RM e PET) viene considerato il suo utilizzo in ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico delle donne con tumore della cervice.

1. SCREENING E DIAGNOSI

Non ci sono attualmente indicazioni all'uso di tecniche di imaging nello screening e nella diagnosi

- LG AIOM (settembre 2013): non citata ecografia TV per screening, diagnosi, stadiazione e follow up.
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network gennaio 2008): non citata ecografia TV per screening, diagnosi, follow up.
- Progetto oncologia CNR (prof. ZOLA et al. maggio 2004): non citata ecografia TV per screening, diagnosi, stadiazione e follow up.

STADIAZIONE

- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network gennaio 2008): **ecografia TV** non è affidabile nella valutazione dell'estensione del tumore primario né per lo studio dello stato linfonodale. L'ecografia transrettale può essere utile se eseguita da un operatore esperto (grado di raccomandazione C).
- **Non ci sono attualmente indicazioni all'utilizzo routinario di ecografia addominale, radiografia del torace, urografia e clisma opaco nella stadiazione di malattia.**
- ***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 nella stadiazione locale e le dimensioni della neoplasia sul pezzo operatorio corrispondono alle dimensioni rilevate alla RM nel 70-94% dei casi.

L'accuratezza complessiva della RM nella stadiazione locale della neoplasia della cervice uterina varia dal 75 al 96%.

Per la valutazione dell'infiltrazione parametricale la RM ha una sensibilità del 40-57% e una specificità del 77-80%.

La RM è nel complesso superiore alla TC nella valutazione dell'infiltrazione parametricale, mentre nella valutazione delle adenopatie la sensibilità (30-73%) e la specificità (93-95%) sono sovrapponibili a quelle della TC. Come la TC anche la RM si basa infatti principalmente su un criterio dimensionale nella identificazione di adenopatia e questo può limitare la valutazione delle micro metastasi.

- ***TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)***

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

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%). La maggiore limitazione della TC nella stadiazione locale è la difficoltà nel distinguere il tumore dallo stroma cervicale e dalle strutture parametriche. 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%), con una sensibilità del 31-65%; 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.

- ***TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI***

A partire dal 2012 le linee guida NCCN prevedono l'utilizzo della PET/TC con FDG nell'iter diagnostico delle pazienti con tumore della cervice uterina. In particolare, questa metodica di medicina nucleare risulta indicata in stadiazione a partire dallo stadio clinico IB2e permette un'accurata valutazione dell'estensione loco-regionale e a distanza della malattia e l'eventuale pianificazione del trattamento radioterapico.

STADIAZIONE: Da recenti dati di letteratura emerge come la PET/TC con FDG abbia una migliore accuratezza diagnostica rispetto alle metodiche di imaging convenzionali nella stadiazione iniziale di malattia, in particolare per quanto riguarda la corretta identificazione di metastasi nei linfonodi pelvici e paraaortici e per l'identificazione di metastasi a distanza. Tale valutazione è estremamente importante sia in termini prognostici, sia poiché condiziona le scelte terapeutiche. Choi et al. hanno confrontato l'accuratezza diagnostica della FDG PET/TC rispetto a quella della RM nella valutazione pre-chirurgica di malattia, con i risultati seguenti: sensibilità 57.6% vs 30.3%, specificità 92.6% vs 92.6%, accuratezza 85.1% vs 72.7%. In uno studio prospettico in cui era utilizzata la FDG PET/TC per l'identificazione di metastasi nei linfonodi pelvici in 120 pazienti con tumore della cervice uterina a partire dallo stadio IB, Loft et al. hanno rilevato una sensibilità del

75%, una specificità del 96%, un valore predittivo positivo del 75% e un valore predittivo negativo del 96%. Tali valori risultavano, per la valutazione delle metastasi nei linfonodi paraaortici, rispettivamente 100%, 99%, 94% e 100%, rendendo la PET/TC con FDG una metodica ancora più affidabile nella stadiazione iniziale di malattia. Per quanto riguarda l'identificazione di metastasi a distanza, i valori erano i seguenti: 100%, 94%, 63% e 100%. Yildirim et al. e Sironi et al., sulla base dei risultati dei loro studi, hanno confermato la superiorità della FDG PET/TC rispetto a TC e RM per la stadiazione linfonodale di malattia.

PLANNING RADIOTERAPICO: la PET con FDG risulta utile, innanzitutto, per stabilire la fattibilità della radioterapia e, in secondo luogo, per permettere una più precisa identificazione del target di radioterapia, soprattutto per quanto riguarda i linfonodi pelvici e paraaortici e sembra anche ridurre la variabilità inter e intraoperatore. Soprattutto, con la PET è possibile effettuare un trattamento radioterapico a dose modulata (IMRT - image guided intensity-modulated radiotherapy) nelle pazienti con linfonodi para aortici positivi, che sono quelli che condizionano maggiormente la prognosi. Uno dei primi studi pubblicati a questo proposito aveva posto in evidenza come fosse possibile, sotto guida PET, irradiare i linfonodi para-aortici ipermetabolici in modo più aggressivo, con dosi fino a 60 Gy, risparmiando il più possibile i tessuti sani limitrofi. Un altro studio, invece, aveva come obiettivo quello di mettere a confronto gli esiti (intesi come tossicità e sopravvivenza) tra pazienti trattate con RT convenzionale e pazienti trattate con IMRT: nel gruppo di pazienti trattate con IMRT sotto guida PET le complicanze a livello intestinale, rettale e vescicale sono state significativamente meno frequenti rispetto al gruppo di pazienti trattate con RT convenzionale. Nel gruppo di pazienti trattate con IMRT, inoltre, la recidiva pelvica o a distanza si è verificata in un numero di casi significativamente minore rispetto all'altro gruppo, dato che correla con la sopravvivenza.

ALGORITMO SULL'IMPIEGO DELLE TECNICHE DI IMAGING NELLA STADIAZIONE DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA

PAZIENTI IN STADIO clinico Ia: NESSUN APPROFONDIMENTO DI IMAGING

PAZIENTI IN STADIO clinico Ib1: RISONANZA MAGNETICA PELVI con mdc e TC
ADDOME; eventuale PET/TC

PAZIENTI IN STADIO clinico Ib2: RISONANZA MAGNETICA PELVI con mdc e TC
ADDOME; eventuale PET/TC

PAZIENTI IN STADIO clinico > Ib: RISONANZA MAGNETICA PELVI con mdc e TC
TORACE E ADDOME con mdc; eventuale PET/TC

PAZIENTI CANDIDATE ALLA RADIOTERAPIA: PET/TC e RISONANZA MAGNETICA PELVI

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO

- **RM:** La RM è abitualmente indicata nella valutazione della risposta al trattamento radiochemioterapico.
- **PET/TC:** La persistenza di malattia alla valutazione clinica 1-3 mesi dopo il termine del trattamento è correlata con un aumentato rischio di recidiva e a una bassa sopravvivenza. Tuttavia, sulla base dell'esame obiettivo e della sintomatologia non è possibile valutare con precisione la risposta al trattamento e individuare precocemente l'eventuale persistenza della malattia di base. Anche la citologia cervicale mediante PAP test ha dei limiti in questo senso, a causa delle alterazioni citologiche indotte dal trattamento radioterapico. L'imaging convenzionale, inoltre, si basa fundamentalmente su criteri dimensionali per valutare l'effetto delle terapie, tuttavia è noto che le modificazioni biologiche e molecolari che si verificano precocemente nei soggetti che rispondono a un determinato trattamento normalmente precedono una significativa riduzione delle dimensioni tumorali. L'imaging metabolico si è rivelato molto utile in questo setting: la PET con FDG, infatti, è stata utilmente impiegata per la valutazione pre- e post-terapia sia nell'ambito dei linfomi, sia in diversi tumori solidi. Diversi studi negli ultimi anni hanno indagato il ruolo della PET con FDG anche nella valutazione post chemio-radioterapia nelle pazienti con carcinoma della cervice, con risultati incoraggianti. Grigsby et al., in uno studio retrospettivo del 2004, riportano tre risultati: - una completa risposta metabolica alla PET, ovvero la scomparsa di aree di anomala iperfissazione di tracciante, è predittiva di buona prognosi (sopravvivenza a 5 anni: 92%); - una parziale risposta metabolica, definita come la persistenza di aree di anomala iperfissazione di radiofarmaco, è predittiva di cattiva prognosi (sopravvivenza a 5 anni: 46%); - la progressione di malattia, ovvero la comparsa di nuove aree captanti l'FDG, è predittiva di prognosi infausta ($p < 0,001$). Lo studio prospettico di Schwarz et al., pubblicato su JAMA nel 2007, ha confermato la correlazione tra la captazione di FDG post-terapia e l'outcome: la sopravvivenza a 3 anni nelle pazienti con risposta metabolica completa, parziale e con malattia in progressione è risultata essere, rispettivamente, del 78%, del 33% e dello 0%. Per quanto riguarda l'intervallo temporale da rispettare dopo il termine del trattamento chemio-radioterapico, dai vari studi pubblicati emerge che 3 mesi sono generalmente sufficienti per permettere una corretta valutazione delle pazienti, minimizzando il rischio di incorrere in risultati falsi positivi che sono spesso da attribuire alla persistenza degli esiti flogistici post-attinici. In sintesi, la ristadiazione mediante PET con FDG ad almeno tre mesi dal termine del trattamento chemio-radioterapico è in grado di fornire importanti informazioni prognostiche in termini di sopravvivenza e di guidare il clinico nel successivo percorso terapeutico delle pazienti.

La valutazione con l'imaging della risposta alla terapia in corso di trattamento non è attualmente indicata di routine e può essere riservata a studi clinici

Nella valutazione della risposta al termine del trattamento si consiglia utilizzo di RM (eventuale TC/PET, da eseguirsi ad almeno 3 mesi dal termine del trattamento)

2. FOLLOW UP

Non c'è indicazione ad eseguire routinariamente esami di imaging nel follow-up del tumore della cervice uterina

- L'**ecografia TV** può essere usata come primo approccio diagnostico nel sospetto di recidiva dopo il trattamento
- La **RM** può essere utile nella valutazione della sospetta recidiva locale
- **PET/TC**: la diagnosi di recidiva pelvica di malattia mediante TC e RM è risultata essere difficoltosa in numerosi studi prospettici. Questo è particolarmente vero dopo trattamento chirurgico, quando le modificazioni anatomiche spesso si accompagnano a fenomeni di tipo fibrotico, necrotico o infiammatorio. La PET/TC con FDG usata come metodica complementare alle tecniche di imaging convenzionali è in grado di rendere più agevole l'identificazione della recidiva tumorale locale. Nello studio di Mitra et al. la FDG PET/TC utilizzata allo scopo di identificare la recidiva pelvica di carcinoma della cervice ha ottenuto valori di sensibilità, specificità, accuratezza, VPP e VPN rispettivamente di 93%, 93%, 93%, 86% e 96%; per l'identificazione di metastasi a distanza tali valori sono risultati essere 96%, 95%, 95%, 96% e 95%. Questi risultati indicano che la PET/TC con FDG è uno strumento estremamente utile nel momento in cui vi sia il sospetto di recidiva locale o di metastasi a distanza.

RACCOMANDAZIONI:

Nel sospetto di recidiva locale: ecografia TV ed eventuale RM (e/o PET/TC)

Nel sospetto di recidiva a distanza: PET/TC (eventuale TC torace e addome con mdc)

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO:

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kim SH, Choi BI, Lee HP, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990; 175(1):45-51.
9. 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.
10. Newton WA, Roberts WS, Marsden DE, Cavanagh D. Value of computerized axial tomography in cervical cancer. *Oncology* 1987; 44(2):124-127.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
 15. Pannu HK, Fishman EK. Evaluation of cervical cancer by computed tomography: current status. *Cancer* 2003; 98(9 Suppl):2039-2043.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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. 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.
 22. Choi HJ, Kim SH, Seo SS, et al. MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer. *AJR* 2006; 187(5):W538-543.
 23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Narayan K. Arguments for a magnetic resonance imaging-assisted FIGO staging system for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(4):573-582.
28. 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.
29. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(1):183-191.
30. 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.
31. Hope AJ, Saha P, Grigsby PW. FDG-PET in carcinoma of the uterine cervix with endometrial extension. *Cancer* 2006; 106(1):196-200.
32. 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.
33. 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; 106:914-922
34. 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; 238:272-279
35. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, et al. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:183-191

36. Loft A, Berthelsen AK, Roed H. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 106:29-34
37. Yildirim Y, Sehirali S, Avci ME. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol Oncol* 2008; 108:154-159
38. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage B2/II cervical cancer with negative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol* 2008; 26:2558-2561
39. Chao A, Ho KC, Wang CC. Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2008; 110:172-178
40. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: Relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010; 28:2108-2113
41. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby BW, et al. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes: a dose-escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(1): 28-35
42. Esthappan J, Chaudhuri S, Santanam L, et al. Prospective clinical trial of positron emission tomography/computed tomography radiation therapy for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1134-1139
43. Wei L, Shi M. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:1085-109
44. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, Forstner R, Hamm B, Kubik-Huch R, Lopez C, Manfredi R, McHugo J, Oleaga L, Togashi K, Kinkel K. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*. 2011 May;21(5):1102-10
45. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Posttherapy 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome. *J Clin Oncol* 2004; 22:2167-2171
46. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007; 298:2289-2295
47. Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, et al. The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries. *JNM* 2009; 50:5 (suppl)

48. Choi J, Kim HJ, Jeong YH, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in assessing therapy response in cervix cancer after concurrent chemoradiation therapy. *Nucl Med Mol Imaging* 2014; 48:130-136
49. Meanwell CA, Rolfe EB, Blackledge G, et al. Recurrent female pelvic cancer: assessment with transrectal ultrasonography. *Radiology* 1987;162(1 Pt 1):278-81.
50. Volpi E, Zola P, De Grandis T, et al. Transvaginal sonography in the diagnosis of pelvic malignant recurrence: integration of sonography and needle-guided biopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:135-8.
51. Testa AC, Fruscella E, Ludovisi M, et al. The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. *Gynecol Oncol* 2005;99:696-703.
52. Testa et al. (Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2014)
53. Choi JI, Kim SH, Seong CK, Sim JS, Lee HJ, Do KH. Recurrent uterine cervical carcinoma: spectrum of imaging findings. *Korean J Radiol.* 2000 Oct-Dec;1(4):198-207
54. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, et al. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:186-190
55. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of FDG-PET/CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. *Eur Radiol* 2008; 18:2040-2047
56. Mitra E, El-Maghraby T, Rodriguez CA. Efficacy of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1952-1959.