

Formación continuada

## PET/TC con $^{18}\text{F}$ -FDG en cáncer de cérvix localmente avanzado

A.P. Caresia-Arótzegui<sup>a,\*</sup>, R.C. Delgado-Bolton<sup>b</sup>, S. Alvarez-Ruiz<sup>c</sup>, M. del Puig Cózar-Santiago<sup>d</sup>, J. Orcajo-Rincon<sup>e</sup>, M. de Arcocha-Torres<sup>f</sup> y M.J. García-Velloso<sup>g</sup>,  
en nombre del Grupo de Trabajo de Oncología de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Nuclear, UDIAT, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Diagnóstico por Imagen y Medicina Nuclear, Hospital San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Nuclear, ERESA, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de marzo de 2018

Aceptado el 29 de agosto de 2018

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Cáncer de cérvix

PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG

Estadificación

Planificación de radioterapia

Respuesta

Recidiva

### R E S U M E N

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer ginecológico en frecuencia a nivel mundial. En tumores localmente avanzados la PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG tiene un papel relevante en la detección de enfermedad ganglionar y a distancia, factores en los que se basan el tratamiento y el pronóstico de estas pacientes.

El objetivo de este trabajo es revisar las indicaciones actuales de la PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG en el cáncer de cérvix para cada una de las principales sociedades científicas (FIGO, NCCN, SEGO, SEOM, ESGO, ESMO) y la rentabilidad diagnóstica de la prueba comparada con las técnicas radiológicas convencionales, así como el procedimiento y su utilidad en la planificación de la radioterapia, en la valoración de respuesta y en la detección de recidiva.

© 2018 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in locally advanced cervical cancer: A review

#### A B S T R A C T

Cervical cancer is the second most common gynecological cancer worldwide. In locally advanced cervical cancer,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT has become important in the initial staging, particularly in the detection of nodal and distant metastasis, aspects with treatment implications and prognostic value.

The aims of this study were to review the role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in uterine cervical cancer, according to the guidelines of the main scientific institutions (FIGO, NCCN, SEGO, SEOM, ESGO, and ESMO) and its diagnostic accuracy compared to conventional radiological techniques, as well as to review the acquisition protocol and its utility in radiotherapy planning, response assessment and detection of recurrence.

© 2018 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer ginecológico en frecuencia en la mujer a nivel mundial. Alrededor del 85% de los casos se dan en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. En España la incidencia del cáncer de cérvix se halla en el segmento bajo europeo, con una tasa poblacional ajustada a la edad (TAE) de incidencia media de  $6,3 \times 100.000$  mujeres/año y 1.948 nuevos casos diagnosticados al año.

Esta TAE sitúa al cáncer de cérvix en el undécimo lugar en las mujeres de todas las edades, pero en segundo en el grupo de pacien-

tes entre 15 y 44 años, con una tasa del 7,7, superada solo por el 32,4 en cáncer de mama.

La mortalidad del cáncer de cérvix en nuestro país es de  $1,9 \times 100.000$  mujeres/año, 712 casos al año, la decimoquinta causa de muerte por tumores en la mujer de cualquier edad, pero la tercera en mujeres entre 15 y 44 años, con una TAE del 1,2, detrás de los cánceres de mama y de pulmón<sup>2</sup>.

El carcinoma escamoso es el tipo histológico más frecuente, representando el 85-95% de los casos. El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico en frecuencia, seguido del carcinoma adenoescamoso y el neuroendocrino. El cáncer de cérvix de tipo escamoso es una enfermedad propia de mujeres sexualmente activas y es esencial la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Inicialmente se desarrolla la lesión premaligna precursora escamosa intraepitelial (SIL) y posteriormente la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulacaresia@gmail.com (A.P. Caresia-Arótzegui).

neoplasia establecida (CIN). Los tipos 16 y 18 de VPH son los responsables del 70-75% de los cánceres de cérvix.

#### Punto clave

El cáncer de cérvix de tipo escamoso es una enfermedad propia de mujeres sexualmente activas, y es esencial la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo.

#### Extensión de la enfermedad

Puesto que la mayoría de las pacientes con cáncer de cérvix se diagnostican en países en vías de desarrollo, con acceso limitado a técnicas de diagnóstico por imagen, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) considera que la estadificación inicial del cáncer de cérvix debe basarse en la clínica, en función de la exploración física realizada por un ginecólogo experimentado, bajo anestesia si fuera necesario.

Existe una clasificación FIGO por estadios, en la última versión de 2009, que tiene en cuenta el tamaño tumoral, la afectación vaginal o parametrial, la extensión a vejiga/recto y a distancia<sup>3</sup>. El estadio inicial de la FIGO condiciona el tratamiento y el pronóstico, y no se altera con el resultado de la anatomía patológica tras la cirugía ni con la recidiva. Sin embargo, hace años que el *American Joint Committee of Cancer* (AJCC) recomienda registrar FIGO y TNM anatómopatológico (pTNM). La última versión del TNM AJCC es del año

#### Punto clave

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) considera que la estadificación inicial del cáncer de cérvix debe basarse la exploración física realizada por un ginecólogo experimentado, bajo anestesia si es necesario.

2017<sup>4,5</sup>. La clasificación de la FIGO se muestra en la [tabla 1](#) y la supervivencia por etapas, en la [tabla 2](#).

Se definen como enfermedad precoz los tumores menores de 4 cm. Por el contrario, cáncer de cérvix localmente avanzado (CCLA) es aquel tumor de tamaño igual o superior a 4 cm (FIGO igual o superior IIA2). Existen algunos estudios que comparan la FIGO inicial (clínica) con la clasificación TNM tras cirugía. Se sabe que en tumores pequeños o enfermedad precoz el estadio clínico concuerda con el resultado de la anatomía patológica (> 85% en estadios IA y IB1). Sin embargo, conforme va aumentando el tamaño tumoral esta concordancia va siendo inferior, del 35% en estadio IIA y del 21% en tumores FIGO IIB<sup>6</sup>.

Otro aspecto a considerar, aunque aún existe cierta controversia, es el tipo histológico, ya que podría ser un factor predictor de supervivencia. Aunque algunos estudios no muestran diferencias en la supervivencia entre pacientes con adenocarcinoma y escamoso, la mayoría de publicaciones muestran que el adenocarcinoma comporta un peor pronóstico con el 10-20% de diferencias en la supervivencia global a los 5 años<sup>7</sup>.

La afectación ganglionar es el factor de mal pronóstico más significativo en el cáncer de cérvix, aunque no se incluye en la

**Tabla 1**  
Clasificación del cáncer de cérvix según la FIGO y el equivalente TNM<sup>2,3</sup>

FIGO	Descripción	T	TNM N	M
	El tumor primario no puede evaluarse	TX		
	No hay evidencia de tumor primario.	T0	N0	M0
FIGO 0	Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo).	Tis		
FIGO I	Carcinoma cervical confinado al útero (la extensión al cuerpo no debe ser tenida en cuenta).			
IA	Carcinoma invasor diagnosticado sólo mediante microscopio. Las lesiones visibles son IB/T1b.	T1a	N0	M0
IA1	Invasión estromal ≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm de extensión horizontal.	T1a1	N0	M0
IA2	Invasión estromal > 3 mm y ≤ 5 mm en profundidad, con una extensión horizontal ≤ a 7 mm.	T1a2	N0	M0
IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que T1a/IA2.	T1b	N0	M0
IB1	Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor diámetro.	T1b1	N0	M0
IB2	Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro.	T1b2	N0	M0
FIGO II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no compromete la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.			
IIA	Tumor sin invasión de parametrios.	T2a	N0	M0
IIA1	Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor diámetro.	T2a1	N0	M0
IIA2	Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro.	T2a2	N0	M0
IIB	Tumor con invasión de parametrios, sin llegar a la pared pélvica	T2b	N0	M0
FIGO III	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.			
IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.	T3a	N0	M0
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.	T1 T2 T3a T3b	N1 Cualquier N	M0
FIGO IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto y/o se extiende más allá de la pelvis (el edema bulloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4)	T4	Cualquier N	M0
FIGO IVB	Metástasis a distancia	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Tabla 2**

Tasa de supervivencia por etapas según la AJCC. Estadísticas basadas en información recopilada por la Base de Datos Nacional sobre cáncer entre 2000 y 2002. Estas estadísticas de supervivencia son las disponibles para el sistema de clasificación de 2010<sup>4,5</sup>

Etapa 0	93%
Etapa IA	93%
Etapa IB	80%
Etapa IIA	63%
Etapa IIB	58%
Etapa IIIA	35%
Etapa IIIB	32%
Etapa IVA	16%
Etapa IVB	15%

**Punto clave**

Se define como cáncer de cérvix localmente avanzado aquel tumor mayor de 4 cm o que invade tejidos más allá del útero (FIGO igual o superior IIA2).

clasificación de la FIGO. En la [tabla 3](#) se muestran los factores de mal pronóstico<sup>2</sup>.

**Punto clave**

La afectación ganglionar es el factor de mal pronóstico más significativo en el cáncer de cérvix, aunque no se incluye en la clasificación de la FIGO.

El patrón de diseminación del cáncer de cérvix parte de la unión escamo-columnar, crece de forma esférica y de allí invade el estroma cervical y el parametrio, el útero y la vagina. La enfermedad se disemina por tres vías linfáticas: la ruta de la iliaca externa, la región hipogástrica hacia la cadena iliaca interna y la tercera, por la región presacra hacia el ligamento útero-sacro. Estas tres vías drenan a la región iliaca común y de allí a la retroperitoneal paraaórtica<sup>8</sup>.

En la clasificación de la AJCC se reconocían como adenopatías regionales las localizadas en la región pélvica. En la edición de 2017 se han incluido también las situadas en la región retroperitoneal paraaórtica, que en la versión previa del 2010 eran consideradas estadio M1<sup>4</sup>.

Se sabe que la incidencia de afectación tumoral ganglionar paraaórtica es mayor conforme aumenta la FIGO. Smits et al.<sup>9</sup>

**Tabla 3**

Factores prequirúrgicos de mal pronóstico en el cáncer de cérvix<sup>2</sup>

Afectación ganglionar: factor pronóstico más significativo
Tamaño tumoral > 4 cm
Invasión del espacio linfovascular (IIIV)
Profundidad de invasión del estroma cervical

demuestran en su metaanálisis que la afectación de este territorio ganglionar se presenta en un 11% en estadios Ib2, en un 13% en estadios IIA, en un 16% en estadios IIB, en un 29% en estadios III y en un 36% en estadios IV. Es necesario tener en cuenta que la afectación ganglionar paraaórtica tiene repercusión en el tratamiento y en la tendencia a la recidiva y, por tanto, tiene valor pronóstico. La supervivencia a los 5 años de las pacientes tratadas sin afectación ganglionar es del 95%, y las que tienen afectación ganglionar pélvica es inferior al 80%, pero si los ganglios están afectados en las regiones iliaca común o paraaórtica, pasa a ser inferior al 40%<sup>6</sup>.

**Punto clave**

La incidencia de afectación tumoral ganglionar paraaórtica es mayor conforme aumenta el estadio FIGO (29% en estadios III y 36% en estadios IV), tiene repercusión en el tratamiento (si está presente se debe ampliar el campo de la radioterapia a esta región) y en la supervivencia.

Una vez sobrepasada la afectación paraaórtica, el cáncer de cérvix disemina a la región supraclavicular alcanzando el estadio de enfermedad a distancia (M1). La existencia de enfermedad ganglionar extraabdominal es poco frecuente. Únicamente un 8-12% de las pacientes presentan metástasis más allá de los ganglios regionales en el momento del diagnóstico. La diseminación por vía hemática (M1) es más rara aún, siendo del 5% aproximadamente, y puede afectar los pulmones, el hígado, los huesos y el peritoneo. Pese a que es posible presentar metástasis a distancia en cualquier estadio FIGO, es improbable en el caso de no existir afectación ganglionar pélvica<sup>4,8</sup>. No obstante, tiene capital importancia conocer la existencia de metástasis a distancia, ya que en estos casos el tratamiento pasa a ser paliativo y la supervivencia es precaria<sup>2</sup>.

**Tratamiento**

El tratamiento del cáncer de cérvix es quirúrgico en pacientes con tumor confinado al cérvix y vagina superior. En tumores > IA1 con afectación linfovascular o estadio superior está indicada la linfadenectomía pélvica para valorar la infiltración ganglionar. Es en este grupo de pacientes en las que puede ser interesante la realización de la técnica del ganglio centinela por laparoscopia, con el objetivo de avanzar hacia un abordaje menos agresivo<sup>2,10</sup>.

Las pacientes con estadios IB2 o IIA se pueden tratar tanto con cirugía como con la combinación de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). En las pacientes con CCLA (estadio superior a IIA2) el tratamiento es la combinación de QT y RT concomitante. El esquema de QT estándar en la actualidad es el cisplatino (CDDP) 40 mg/m<sup>2</sup> semanal, durante 6 semanas<sup>2</sup>.

Es importante destacar el valor de la detección de afectación nodal paraaórtica, puesto que, en el caso de estar presente, se recomienda extender el campo de la RT a la región retroperitoneal. Si existe diseminación a distancia, las alternativas son la quimioterapia y la radioterapia paliativas.

La braquiterapia tiene indicación en las pacientes no candidatas a cirugía. Habitualmente esta técnica tiene dos abordajes: un componente intrauterino y otro vaginal. También se utiliza la braquiterapia post-histerectomía en pacientes con márgenes positivos o cercanos<sup>10</sup>.



## Estadificación inicial

### Guías clínicas

Según la FIGO, la estadificación inicial debe basarse en la clínica, por exploración y colposcopia (con sedación si fuera necesario), para obtener una biopsia adecuada. La FIGO recomienda completar el estudio con radiografía de tórax, pielografía intravenosa, cistoscopia y proctosigmoidoscopia (en el caso de sospecha de extensión rectal o vesical). Deja claro que otros procedimientos diagnósticos pueden usarse con fines comparativos, pero no para determinar el tratamiento.

Por otro lado, las principales sociedades internacionales (NCCN, ESMO, ESGO, SEOM, SEGO) en sus guías de actuación aceptan realizar una linfadenectomía en CCLA para conocer el estatus ganglionar y nombran el hecho de que no existe evidencia suficiente de que la linfadenectomía paraaórtica pueda ser sustituida por técnicas de imagen<sup>2,7,10,11</sup>.

Según la ESMO, en enfermedad precoz (T1a, T1b1, T2a1) las técnicas de imagen no son capaces de detectar metástasis ganglionares de pequeño tamaño y es más fiable la estadificación quirúrgica, tanto para el pronóstico como para determinar el tratamiento<sup>7</sup>. En el estudio realizado en 555 pacientes por el Gynecologic Oncology Group (GOG) con valoración retrospectiva de los ensayos clínicos GOG 85, GOG 120 y GOG 165 se demostró que las pacientes con linfadenectomía paraaórtica presentaban mejor supervivencia que las pacientes a las que se estadificaba por técnicas de imagen (linfografía, TC o RM)<sup>10,12</sup>. Sin embargo, la realización de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica conlleva cierta controversia. Por un lado, el abordaje quirúrgico parece más exacto para diagnosticar la afectación ganglionar, pero por otro lado conlleva mayor morbilidad y retraso en el inicio del tratamiento QT-RT<sup>6</sup>.

Actualmente, tanto en Europa como en Estados Unidos la TC, la RM, la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG y la estadificación quirúrgica se utilizan para la estadificación y el diseño del tratamiento. En la [tabla 4](#) se muestra un resumen de las recomendaciones sobre las técnicas de diagnóstico recomendadas por las diferentes sociedades científicas FIGO, NCCN, ESMO, ESGO, SEOM, SEGO<sup>2,7,10,11,13,14</sup>. La RM es la técnica que presenta mayor resolución espacial en tejidos blandos, por lo que es la que muestra mayor rentabilidad diagnóstica en cuanto a la extensión local de la enfermedad. Aporta información sobre el tamaño tumoral, la extensión hacia el cuerpo uterino, la afectación de los parametrios y órganos vecinos, así como el estatus ganglionar pélvico. Es por todo ello que la FIGO reconoce la utilidad de la RM y acepta utilizarla para estadificar el cáncer de cérvix, en el caso de que esté disponible.

La RM tiene un papel muy importante en la colocación de los instrumentos de la braquiterapia y también en la valoración de la respuesta.

### Punto clave

La RM es la técnica de elección en la valoración local de la enfermedad: informa sobre el tamaño tumoral, la extensión hacia el cuerpo uterino, la afectación de los parametrios y órganos vecinos, así como el estatus ganglionar pélvico.

En CCLA es importante descartar la existencia de metástasis ganglionares y a distancia. La TC ha sido clásicamente la técnica destinada a este fin. Sin embargo, hasta en un 24% de mujeres en las que el estudio de imagen TC ha sido negativo se demuestra

afectación ganglionar histológica, ya que habitualmente el umbral de detección ganglionar es de 10 mm para esta técnica.

Los primeros estudios de estadificación inicial con PET con <sup>18</sup>F-FDG en cáncer de cérvix mostraron baja rentabilidad diagnóstica, pero los resultados fueron superados con los equipos multimodalidad PET/TC, obteniendo mejor rendimiento diagnóstico que con ambas técnicas, TC y PET, por separado.

### PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG

El valor de la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG en el cáncer de cérvix se centra en la detección de afectación ganglionar regional y de metástasis a distancia<sup>7,10,15,16</sup>. De hecho, la PET/TC en la estadificación inicial cambia el manejo terapéutico entre un 10 y un 32% de los casos en las pacientes con cáncer de cérvix, debido a la detección de adenopatías paraaórticas no detectadas por otras técnicas, de metástasis a distancia y de otros hallazgos adicionales, como segundas neoplasias<sup>17-20</sup>.

### Punto clave

El valor de la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG en el cáncer de cérvix se centra en la detección de afectación ganglionar regional y de metástasis a distancia. En la estadificación inicial cambia el manejo terapéutico en un 10-32% de los casos.

### Protocolo de exploración

El protocolo para la adquisición de la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG en oncología, definido por la guía de actuación de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (*European Association of Nuclear Medicine* [EANM]), indica ayunas de un mínimo de 6 h, hidratación adecuada y una glucemia inferior a 200 mg/dl. La adquisición estándar incluye desde la línea órbito-meatal hasta el tercio medio del fémur, en sentido caudo-craneal, y se recomienda adquirir las imágenes con la vejiga vacía<sup>21</sup>.

Dado que estas pacientes suelen estar en edad fértil, es importante registrar la fecha de la última regla, ya que puede servir para interpretar adecuadamente la presencia de quistes funcionales que pueden ser hipermetabólicos durante la ovulación o el hipermetabolismo endometrial difuso habitual durante la menstruación.

Cuando la PET/TC está destinada a la planificación de la RT es importante realizar la adquisición con la mesa plana, utilizando material de inmovilización en el caso de estar disponible, para facilitar la fusión de las imágenes con el simulador o bien planificar directamente sobre las imágenes PET/TC<sup>22</sup>. El posicionamiento de la paciente es capital y se recomienda tatuar en la piel tres puntos (lado derecho, izquierdo y ventral) que sirven de referencia para situar el láser del equipo PET/TC y reproducir la posición en el momento del tratamiento.

Se recomienda la utilización de contraste yodado oral e intravenoso. En caso de alergia, se puede plantear la posibilidad de premedicación para el contraste yodado intravenoso. Una opción alternativa al contraste oral es usar agua a modo de contraste negativo.

En pacientes con tumores ginecológicos, y especialmente en cáncer de cérvix, es fundamental la correcta hidratación. Puede ser interesante realizar alguna maniobra que ayude a diferenciar la excreción urinaria de FDG en los uréteres de enfermedad retroperitoneal o pélvica. Estas maniobras son:

- Administración de diurético una hora antes de la adquisición para forzar la eliminación urinaria del radiofármaco.

**Tabla 4**  
Procedimientos diagnósticos recomendados por las diferentes sociedades científicas

<b>FIGO</b> <b>2009</b> <b>(13)</b>	-Recomendados: Rx tórax, RX esqueleto, pielografía /cistoscopia/ proctoscopia (si se sospecha invasión) -Aceptados: TC o RM en caso de estar clínicamente indicadas (no son esenciales)
<b>NCCN</b> <b>2017</b> <b>(10)</b>	Estadio I Sin conservación de la fertilidad -Recomendada Rx torácica. En caso de hallazgo patológico, debe realizarse TC sin contraste -Recomendada RM pélvica con contraste (si ≥IB2) -Recomendada PET/TC o TC torácico-abdomino-pélvica Conservación de la fertilidad -Recomendada Rx torácica. En caso de hallazgo patológico, debe realizarse TC sin contraste -Recomendada RM pélvica con contraste (opción preferente). ECO tranvaginal si la RM está contraindicada. Estadios II a IV -Recomendada PET/TC (opción preferente) o TC torácico-abdomino-pélvico, para descartar metástasis. -Recomendada RM pélvica con contraste (opción preferente). ECO tranvaginal si RM contraindicada. - Si hallazgo incidental de neoplasia de cervix en una histerectomía, considerar PET/TC o TC torácico-abdomino-pélvico (para la diseminación a distancia) y RM (para la eventual enfermedad residual pélvica). - NCCN recomienda ganglio centinela en tumores de ≤2 cm. - Pueden ser opcionales otras pruebas si existe sospecha de metástasis. - PET/TC alternativa a la linfadenectomía o si ha sido positiva, para descartar M1 - En estadios IB2, IIA2 o CCLA: se recomienda PET/TC, RM o TC, para planificar la RT
<b>ESMO</b> <b>2017</b> <b>(7)</b>	Recomendadas: RX tórax, pielografía. - Opcionales (no alteran el estadio): • TC para detectar adenopatías patológicas • RM para determinar el tamaño tumoral, el grado de invasión estromal, la afectación parametrial y la extensión vaginal/uterina. • PET/TC es la técnica más adecuada para valorar afectación ganglionar subcentrímetrica y metástasis a distancia. • La planificación de la RT se basa en el estadio quirúrgico o bien en la PET/TC.
<b>ESGO</b> <b>2017</b> <b>(11)</b>	Tumor primario: • Recomendada la RM para valorar la extensión pélvica de la enfermedad y guiar el tratamiento. Son opcionales la ecografía transrectal o transvaginal, si se realizan por expertos. La invasión de la vejiga o el recto deben de confirmarse histológicamente. • La cistoscopia y la rectoscopia pueden ser consideradas para conseguir una biopsia en el caso de que existan lesiones sospechas por RM o US. Valoración de la extensión de la enfermedad: • Se recomienda PET/TC o TC toraco-abdominal, para valorar la afectación nodal o a distancia, en CCLA o en pacientes con enfermedad precoz pero con sospecha de afectación ganglionar por imagen. • La PET/TC está recomendada para planificar la RT en CCLA, previo a tratamiento radical QTRT.
<b>SEOM</b> <b>2015</b> <b>(14)</b>	Recomendaciones: Rx tórax, pielografía y cistoscopia y proctoscopia (en el caso de invasión de la vejiga o el recto), para definir mejor la FIGO. El resto de técnicas de imagen no modifican el estadio, aparecen opcionales en estadios precoces, pero se recomiendan en CCLA: • RM pélvica es la técnica de imagen preferente para planificar el tratamiento, especialmente en paciente en las que se desea conservar la fertilidad. • PET/TC se utiliza para determinar la afectación linfática y la diseminación a distancia.
<b>SEGO</b> <b>2013</b> <b>(2)</b>	Opcional: PET/TC y RM en estadificación inicial en estadios IB2, IIA2, IIB, III, IV como alternativa a la linfadenectomía o en el caso de linfadenectomía positiva, para descartar M1 Opcional: Ganglio centinela dentro de protocolos de estudio en estadios II1.

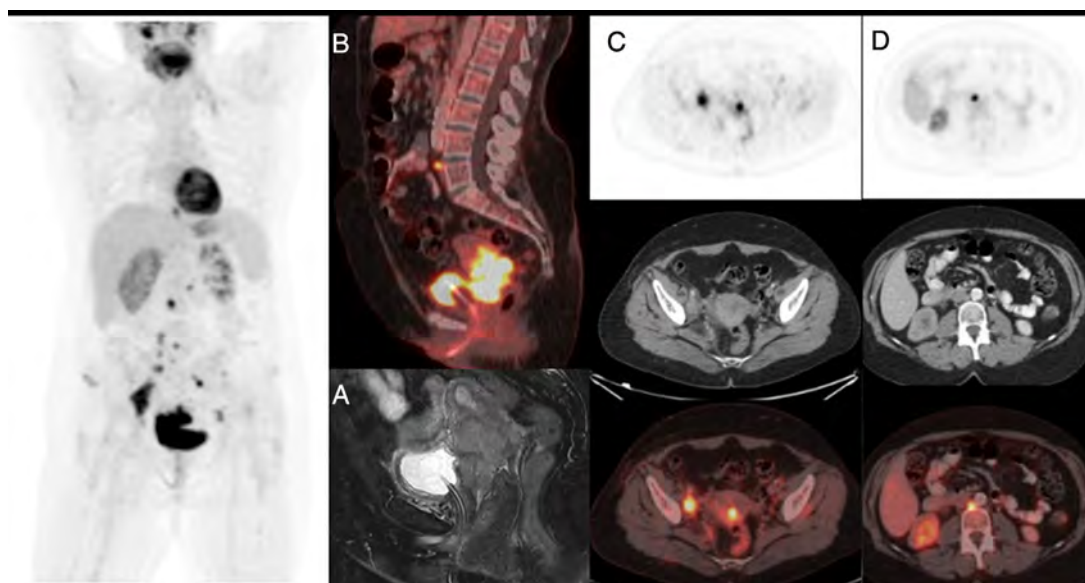
- Administración del contraste intravenoso fraccionado en dos partes (*split bolus*). En el caso de administrar 120 ml de contraste, se inyectarán inicialmente 40 ml y, pasados 9 min, se administran los 80 ml restantes. A continuación se inicia la adquisición de la TC a los 50 segundos de la última inyección. Con esta maniobra se consiguen imágenes con contraste yodado en fase excretora (la vía urinaria) y en fase portal en el resto del cuerpo<sup>23,24</sup>.
- Imagen PET tardía, especialmente importante en hallazgos dudosos, artefactos de movimiento o ante sospecha de enfermedad peritoneal. También permite la adquisición de imágenes de la

pelvis con la vejiga en diferente estado de repleción, en pacientes candidatas a tratamiento con radioterapia.

#### Estadificación del tumor primario

Pese a que es posible determinar el tamaño tumoral con la PET/TC, no es una indicación en el cáncer de cérvix. Se ha demostrado que el grado de actividad metabólica del tumor primario está relacionado con el tipo histológico. Los tumores escamosos presentan mayor metabolismo que los adenocarcinomas, y los tumores pobremente diferenciados también presentan actividad metabólica significativamente mayor que los bien diferenciados<sup>25</sup>.





**Figura 1.** Paciente de 54 años con neoplasia de cérvix localmente avanzada (por exploración física sospecha de FIGO IIB). La RM muestra un voluminoso tumor primario (diámetro máximo de 61,9mm) con probable invasión de la pared posterior de la vejiga urinaria (A). La PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG muestra captación elevada en el tumor primario (SUVmáx 16,3) que contacta con la pared posterior de la vejiga (B), y afectación ganglionar pélvica (C), y retroperitoneal (D). La imagen hipermetabólica orofaríngea corresponde a mucositis por *Candida* y la paracardíaca a actividad metabólica en la unión gastroesfágica por esofagitis.

**Tabla 5**

Listado de metaanálisis de cáncer de cérvix con la rentabilidad diagnóstica de la PET o PET/TC, TC y RM en la valoración de la afectación nodal

Autor	No. de estudios	PET o PET/TC		TC		RM	
		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Choi y cols	41	82	95	50	92	56	91
Bipat y cols	57			43		60	
Havrilesky y cols	20	84	95	47		54	96
Kang y cols	10	34	97				
Selman y cols	72	75	98	58	92	56	93
Liu y cols	67	66	97	57	91	54	93
Liu y Col Localmente avanzado	7	83	91			88	90

Fuente: adaptada de Grant et al.<sup>8</sup> y Liu et al.<sup>34</sup>

Un valor elevado de captación (SUVmax) del tumor primario es factor pronóstico e implica peor supervivencia global (OS), mayor agresividad tumoral y mayor probabilidad de afectación ganglionar<sup>26,27</sup>. La heterogeneidad del metabolismo intratumoral basal del tumor primario, calculada por segmentación en la PET/TC, es capaz de predecir tanto el riesgo de afectación nodal al diagnóstico como una peor respuesta al tratamiento y, por tanto, un mayor riesgo de recidiva<sup>28</sup>.

#### Estadificación ganglionar

Es de vital interés conocer la afectación ganglionar en el CCLA para definir el manejo terapéutico. Se considera como opcional la linfadenectomía paraaórtica (aunque no se reseque el tumor primario), pero también se acepta la posibilidad de una ampliación del campo de la RT a la región paraaórtica, en el caso de alta sospecha de afectación ganglionar paraaórtica por imagen e imposibilidad de confirmación histológica (SEGO, NCCN, ESGO, ESMO)<sup>7,10,11,14</sup>. Este es un tema en debate, puesto que en algunos países la PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG se utiliza de forma rutinaria para la estadificación ganglionar, pero en otros se prefiere la linfadenectomía paraaórtica (fig. 1).

Existen diversos metaanálisis sobre la capacidad de detección de las adenopatías tumorales en el cáncer de cérvix, con gran variabilidad de resultados. Las diferencias en los valores de rendimiento diagnóstico de la PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG están en función de la probabilidad de afectación ganglionar y del tamaño de las metástasis en las muestras analizadas, por lo que en series con CCLA (sensibilidad

de 83% [62-94] y especificidad del 91% [85-94]) los valores mejoran de forma ostensible frente a las series con cáncer de cérvix precoz (sensibilidad del 53-73% y especificidad del 90-97%). En la revisión de Grant et al.<sup>8</sup> (tabla 5), en la que se presentan en forma de lista los resultados de 5 metaanálisis, la PET o PET/TC es la técnica que presenta mejores valores de sensibilidad y especificidad acumuladas en la detección ganglionar, comparada con la TC y la RM<sup>16,29-33</sup>.

Recientemente, Liu et al.<sup>34</sup> publicaron el último metaanálisis, basado en 67 estudios, comparando la capacidad de detectar afectación ganglionar de la RM (incluyendo secuencias de difusión), PET y PET/TC y TC. Este metaanálisis incluyó también artículos de pacientes con enfermedad precoz (tabla 5). Los resultados muestran que, para detectar afectación ganglionar, el uso de estas técnicas tiene sentido en CCLA, y que la RM con difusión (no contemplada en metaanálisis anteriores, con sensibilidad del 87% y especificidad del 83%) parece ser la técnica más sensible, mientras que la PET o PET/TC es la más específica. Por otro lado, en el mismo metaanálisis se demostró lo que ya se refería en algunos artículos previos, y es que la rentabilidad diagnóstica de la PET/TC es superior en la región paraaórtica (sensibilidad acumulada del 81%, especificidad acumulada del 98%) respecto a la pélvica (sensibilidad acumulada del 55%, especificidad acumulada del 97%)<sup>34</sup>.

Todas las series con CCLA coinciden en que la PET/TC presenta un elevado VPP y VPN en la detección de afectación ganglionar paraaórtica<sup>9,35</sup>. Los falsos negativos son debidos a metástasis de tamaño inferior a 5 mm y son menores con PET/TC (6-15%) que con

RM (9-35%). En 2013 se publicó un ensayo clínico aleatorizado en 237 pacientes con CCLA, todas ellas con PET/TC negativa y linfadenectomía paraaórtica, con un seguimiento medio de 30 meses. En este estudio se observó una tasa de falsos negativos de la PET/TC del 12%, similar a otras series. Destacan los autores que son importantes el número y el tamaño de las metástasis ganglionares, ya que las pacientes con metástasis ganglionares <5 mm o que presentaban una única adenopatía paraaórtica tenían una supervivencia libre de enfermedad similar a la de las pacientes sin afectación ganglionar. Por otro lado, las pacientes con metástasis ganglionares >5 mm presentaban significativamente peor pronóstico<sup>35</sup>. La duda que plantean estos estudios es si realmente la supervivencia está relacionada con la combinación de linfadenectomía y RT o bien por la propia biología del tumor. Un dato interesante que aporta el estudio prospectivo aleatorizado realizado por Tsai et al.<sup>36</sup> con la misma finalidad es que la realización de la PET/TC no impacta en la supervivencia global, pero sí en la disminución del riesgo de recaída extrapélvica.

Grigsby<sup>37</sup> demostró que la PET/TC es superior a la TC en la detección de afectación ganglionar, y que el estadio ganglionar determinado por PET con <sup>18</sup>F-FDG es el factor pronóstico independiente pretratamiento más significativo de supervivencia libre de progresión (PFS) y de supervivencia global. En los datos de afectación ganglionar pélvica la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue del 84% en las pacientes con TC y PET negativas, del 64% con TC negativa y PET/TC positiva y del 48% en los casos con TC y PET/TC positivas. Para la región ganglionar paraaórtica, la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años es del 78% si la TC y la PET son negativas, del 31% si la TC es negativa pero la PET/TC es positiva y del 14% si ambas pruebas son positivas ( $p=0,0001$ ). Ninguna paciente sobrevivía a los 2 años si presentaba adenopatías supraclaviculares. Los resultados sugieren una oportunidad de curar a estas pacientes con afectación nodal paraaórtica por PET que no es detectada por TC.

Un estudio de Kidd et al.<sup>29</sup> sobre 560 pacientes estadios FIGO IA1 a IVB (tratados según el estadio FIGO con cirugía exclusivamente, cirugía y RT postoperatoria o QT-RT) mostraron que el 47% de las pacientes presentaban afectación nodal en el diagnóstico detectada por PET/TC, similar a la afectación nodal reportada en las series quirúrgicas históricas. Todas las pacientes con PET positiva presentaban afectación nodal pélvica, el 35% en la región paraaórtica y el 12% en la región supraclavicular. Las pacientes con afectación paraaórtica tenían también afectación pélvica, y todas las que presentaban adenopatías supraclaviculares tenían afectación pélvica y paraaórtica. Estas pacientes con PET positiva tenían significativamente peor pronóstico que las pacientes con PET negativa ( $p<0,01$ ). Teniendo en cuenta la categorías del estudio (no afectación nodal, afectación pélvica, paraaórtica y supraclavicular), las pacientes con enfermedad metastásica nodal más distante del tumor primario presentaron peor supervivencia. La probabilidad de recidiva aumentaba conforme más distante era el nivel de afectación nodal con valores de hazard ratio (índice de riesgo) pélvico de 2,4 (IC95%: 1,6-3,5), paraaórtico de 5,9 (IC95%: 3,8-9,1) y supraclavicular de 30 (IC95%: 17-55).

Es interesante señalar que, según Yen et al.<sup>38</sup>, tiene relevancia el grado de actividad metabólica de los ganglios retroperitoneales en pacientes con cáncer de cérvix. Los resultados de su estudio muestran que adenopatías paraaórticas con valor  $SUV_{max} \geq 3,3$  g/ml se asocian significativamente a peor supervivencia, mayor tendencia a la recidiva y mayor mortalidad.

A la vista de esta problemática, es necesario esperar los resultados del ensayo clínico multicéntrico LILACS en pacientes con enfermedad en estadios IB2-IVA candidatas a tratamiento con QT-RT, que tiene como objetivo comparar la supervivencia de pacientes a las que se realiza estudio de extensión por PET/TC versus linfadenectomía paraaórtica<sup>39</sup>.

### Punto clave

En el cáncer de cérvix, el número, el tamaño (>5 mm) y la actividad metabólica de las adenopatías paraaórticas tumorales metastásicas son datos asociados a peor pronóstico.

### Estadificación a distancia

Existen pocos estudios en los que el objetivo sea propiamente la detección de metástasis a distancia por PET/TC en el cáncer de cérvix.

La PET/TC es superior a la TC en la detección de enfermedad metastásica, especialmente en forma de adenopatías tumorales extraabdominales. Como se explicaba anteriormente, una localización bastante habitual de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de cérvix es en adenopatías de la región supraclavicular. Tanto Tran et al.<sup>40</sup> en un estudio sobre 186 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix, como Grigsby et al.<sup>37,41</sup> en su serie de 101 pacientes, encontraron un 8% de pacientes con adenopatías supraclaviculares metastásicas en la PET/TC, todas ellas confirmadas histológicamente.

El último trabajo publicado hasta la fecha sobre esta cuestión es una revisión retrospectiva de los datos del ensayo clínico multicéntrico ACRIN 6671/GOG 0233, cuyo objetivo principal era detectar afectación nodal con PET/TC en pacientes en cáncer de cérvix. Este estudio doble ciego incluyó 153 pacientes con CCLA (FIGO IB=25, IIA=6, IIB=8, III=1). Se confirmaron por biopsia todas las pacientes en las que se sospechaba M1 (21 pacientes metastásicas, el 13,7% del total), y a todas se les realizó una TC de control a los 6 meses de la cirugía. La PET/TC preoperatoria en el contexto de detección de metástasis de CCLA demostró una sensibilidad del 54,8%, una especificidad del 97,7%, un VPP del 79,3% y un VPN del 93,1%<sup>42,43</sup>.

En otro estudio, Mittra et al.<sup>20</sup> incluyen pacientes en estadios más avanzados ( $n=30$  pacientes, FIGO Ib2=2, IIA=4, IIB=10, III=12, IVA=2), con un porcentaje de pacientes metastásicas detectadas en la PET/TC superior (50%), y valores de sensibilidad del 96%, especificidad del 95%, VPP del 96%, VPN del 95% y eficiencia diagnóstica del 95%.

### Planificación de radioterapia

Si bien la cirugía está indicada en tumores pequeños, las pacientes con tumores en estadios IB2-IVA con extensión a parametrios y órganos pélvicos o con enfermedad ganglionar pélvica y paraaórtica se tratan con quimio-radioterapia<sup>44</sup>. En la planificación del tratamiento con radioterapia del cáncer de cérvix son necesarias las técnicas de imagen y se recomienda implicar a los radiólogos y a los médicos nucleares juntamente con los especialistas en radioterapia, porque un abordaje multidisciplinar optimiza el proceso de delimitación de la enfermedad a tratar<sup>22</sup>. La definición clásica de volúmenes tumorales está basada en la TC (*Gross Tumour Volume* [GTV]), pero recientemente se han incorporado los conceptos de volumen tumoral metabólico (MTV) o biológico (BTV) definidos en la imagen molecular PET/TC<sup>45</sup>. En los subtipos histológicos de elevada avidéz por FDG, la PET/TC tiene mejor rendimiento diagnóstico que la TC y la RM en la detección de metástasis ganglionares pélvicas y retroperitoneales, porque es capaz de identificar ganglios infiltrados menores de 1 cm. Por lo tanto, permite una definición más precisa del volumen tumoral ganglionar en la planificación de RT y modifica los planes de tratamiento de las pacientes, ampliando el campo a los ganglios infiltrados y metabólicamente activos, con disminución de la toxicidad en tejido normal adyacente<sup>46</sup>. El criterio de positividad en la interpretación visual es la hipercaptación focal de intensidad superior a la de los tejidos normales adyacentes.

Es necesario conocer el patrón de drenaje linfático para una mejor interpretación de los hallazgos. La PET/TC también tiene mejor rendimiento respecto a la TC en la detección de metástasis a distancia, hecho que conlleva un cambio del tratamiento curativo con radioterapia a tratamiento paliativo<sup>37</sup>.

En pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado la combinación de radioterapia con quimioterapia prolonga la supervivencia libre de enfermedad y reduce la mortalidad. Sin embargo, un 20-40% de las pacientes tratadas con radioterapia convencional tienen recaída locorregional<sup>47</sup>. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) ha conseguido mejores resultados con menor toxicidad que la RT convencional<sup>10</sup>. Esthappan et al.<sup>48</sup> utilizaron PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG para guiar IMRT, modificando el plan de tratamiento en ganglios linfáticos paraaórticos infiltrados en la PET/TC (60 Gy) frente a la dosis de 50 Gy en cadenas paraaórticas y pélvicas sin enfermedad en la PET/TC, logrando un tratamiento de la enfermedad más efectivo con disminución de la toxicidad en riñones e intestino. Kidd et al.<sup>49</sup> realizaron un estudio en pacientes tratadas con IMRT guiada por PET/TC y con RT convencional. Las pacientes tratadas con IMRT tuvieron mejor supervivencia y menos toxicidad relacionada con el tratamiento en comparación con las pacientes tratadas con RT convencional.

La PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG permite la definición del volumen tumoral metabólico, no solo del cérvix, sino también de los ganglios detectados en pelvis y cadenas paraaórticas. Existen diferentes algoritmos para la definición del isocontorno en las lesiones hipermetabólicas. El más sencillo es un umbral del 40% respecto al SUVmax, aplicable a tumores de elevada avidéz por FDG, si bien siempre es necesario realizar verificación visual y optimización manual, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y de otras pruebas de imagen. El tratamiento con quimioterapia basada en platino, IMRT y dosis de radioterapia adicional (*boost*) en el tumor primario y en las metástasis ganglionares detectadas ha demostrado ser efectivo y con toxicidad aceptable<sup>50</sup>. En el estudio realizado por Lazzari et al.<sup>17</sup> la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG cambia el estadio tumoral ganglionar —y por tanto el plan de tratamiento con IMRT— en el 25% de las pacientes tratadas con RT exclusiva y en el 7,7% de las que reciben IMRT adyuvante. No obstante, estos resultados preliminares son de estudios con un tamaño de muestra pequeño y sin validación quirúrgica, por lo que son necesarios estudios prospectivos multicéntricos para determinar el impacto de la PET en la supervivencia.

#### Punto clave

La PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG contribuye a la definición del volumen tumoral del cérvix y a la ampliación del plan de tratamiento a los ganglios detectados en pelvis y en cadenas paraaórticas.

La PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG también se puede utilizar en la planificación de tratamiento con braquiterapia. Malyapa et al.<sup>51</sup> compararon la braquiterapia tridimensional (3D) basada en PET con la bidimensional (2D) y demostraron que la braquiterapia 3D mejoraba la dosis recibida por el tumor y reducía la radiación de los órganos críticos. Varios estudios utilizan RM y PET en la planificación de braquiterapia en pacientes con cáncer de cérvix y concluyen que la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG reduce la variabilidad entre observadores en la determinación de volúmenes tumorales<sup>52</sup>.

Los nuevos equipos PET/RM, que integran las ventajas de ambas técnicas, aunque aún están en investigación pueden ser, en el

futuro, la técnica de elección para el estudio de extensión y la planificación de radioterapia en las pacientes con cáncer de cérvix<sup>53</sup>.

#### Valoración de respuesta y detección de recidiva

Tras el tratamiento, el seguimiento clínico es fundamental. Se recomiendan controles con exploración física cada 3 meses los primeros 2 años, cada 6 meses los siguientes 3 años, y posteriormente cada año. Según las Guías de actuación de la ESMO, NCCN, ESGO y SEGO, la realización de pruebas de imagen (RM, TC o PET/TC) debe basarse en la sospecha clínica, por sintomatología de recidiva o de enfermedad metastásica<sup>7,10,11,54</sup>.

Según la NCCN, la guía más detallada en este contexto, la PET/TC es de elección en pacientes con sospecha clínica de recaída local (sensibilidad del 86%, especificidad del 87%) pero también en pacientes con sospecha de metástasis (sensibilidad del 90%, especificidad del 99%). La misma guía puntualiza que la recomendación de la PET/TC es en pacientes a las que se les ha realizado un tratamiento completo radical, con estadio FIGO Ib2 o superior, o bien que requerían RT adyuvante o QT-RT concomitante por factores de riesgo (adenopatías positivas, parámetro afecto, márgenes positivos o factores de riesgo locales) para descartar metástasis a distancia. Puntualiza que se puede realizar una PET/TC con contraste yodado intravenoso entre 3 y 6 meses tras la finalización del tratamiento, para valorar la respuesta e intentar detectar las pacientes con recidiva/persistencia de enfermedad localizada que puedan beneficiarse de tratamientos curativos como la exenteración. No obstante, aún está en debate cuál es el mejor momento para realizar la valoración de la respuesta en estas pacientes<sup>10,54-56</sup>.

Fuera de las guías, se ha publicado que la PET/TC durante el seguimiento puede detectar recidiva en pacientes asintomáticas candidatas a tratamientos adicionales con intención curativa, con supervivencia a los 3 años del 59-86%<sup>54,57</sup>. Los dos análisis de costo-eficiencia publicados en recidiva de cáncer de cérvix muestran conclusiones discordantes. Por un lado, el estudio de Auguste et al.<sup>58</sup> en pacientes en diversos estadios FIGO tratadas, en el que se comparan dos modelos, uno convencional (RM o TC o ambas durante el seguimiento) y otro modelo al que al estudio convencional se añade la PET/TC, sin tener en cuenta los síntomas de las pacientes. Los autores concluyen que la PET/TC no es costo-eficiente en este contexto. Por otro lado, el análisis de costo-eficiencia más reciente publicado por Phippen et al.<sup>59</sup>, centrado en tumores localmente avanzados tratados con QT-RT, compara el seguimiento convencional con exploración física y estudios radiológicos únicamente en el caso de sospecha de recidiva (sin PET/TC), respecto a un segundo modelo en el que se añade una PET/TC a los 3 meses tras finalizar el tratamiento. Se concluye que si bien el coste global es superior, la estrategia con PET/TC para detectar la presencia de tumor viable y seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de una histerectomía permite obtener una tasa de recidiva inferior, por lo que resulta costo-efectiva.

Probablemente sean necesarios nuevos estudios para determinar de forma más precisa el momento óptimo para realizar la PET/TC en la valoración del tratamiento y el análisis de costo-eficacia que muestren el beneficio en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence



- worldwide. Fact Sheets by Population, 2012 [consultado Ago 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact.sheets.population.aspx>.
2. Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2013. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 2013 [consultado Ago 2018]. Disponible en: <http://studylib.es/doc/8289846/gu%C3%ADas-de-pr%C3%A1ctica-cl%C3%ADnica-en-c%C3%A1ncer-ginecol%C3%B3gico-y-mamario>.
3. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:103–4.
4. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual 8th ed. Stephen Edge Switzerland. Springer International Publishing; 2017.
5. American Cancer Society. Tasas de supervivencia para el cáncer de cuello uterino según la etapa, 2016 [consultado Ago 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/supervivencia.html>.
6. Kusmirek J, Robbins J, Allen H, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski EA. PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. *Abdom Imaging*. 2015;40:2486–511.
7. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28 Suppl.4:iv72–83, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
8. Grant P, Sakellis C, Jacene HA. Gynecologic oncologic imaging with PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2014;44:461–78.
9. Smits RM, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: A review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:973–83.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical cancer, 2018 [consultado Ago 2018]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf).
11. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2018;127:404–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.003>.
12. Gold MA, Tian C, Whitney CV, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2008;112:1954–63.
13. FIGO Committee for Gynecologic Oncology. Global Guidance for Cervical Cancer Prevention and Control, 2009 [consultado Ago 2018]. Disponible en: <https://www.figo.org/sites/default/files/uploads/wg-publications/gynec-cancer/Spanish.version.pdf>.
14. Oaknin A, Rubio MJ, Redondo A, de Juan A, Cueva Bañuelos JF, Gil-Martin M, et al. SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:1036–42.
15. Chen M-Y, Chou H-H, Liu F-Y, Chen C-Y, Lin G, Yang L-Y, et al. (18)F-FDG PET in small-cell cervical cancer: A prospective study with long-term follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:663–74.
16. Chou H-H, Chang T-C, Yen T-C, Ng K-K, Hsueh S, Ma S-Y, et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24:123–8.
17. Lazzari R, Cecconi A, Jereczek-Fossa BA, Travaini LL, dell'Acqua V, Cattani F, et al. The role of [(18)F] FDG-PET/CT in staging and treatment planning for volumetric modulated RapidArc radiotherapy in cervical cancer: Experience of the European Institute of Oncology, Milan, Italy. *Ecanermediscience*. 2014;8:405.
18. Fleming S, Cooper RA, Swift SE, Thygesen HH, Chowdhury FU, Scarsbrook AF, et al. Clinical impact of FDG PET-CT on the management of patients with locally advanced cervical carcinoma. *Clin Radiol*. 2014;69:1235–43.
19. Caroli P, Fanti S. PET/CT and radiotherapy in gynecological cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54:533–42.
20. Mittra E, el-Maghraby T, Rodriguez CA, Quon A, Ross McDougall I, Gambhir SS, et al. Efficacy of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1952–9.
21. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:328–54.
22. Adam JA, Loft A, Chargari C, Delgado-Bolton R. EANM /SNMMI Practice Guideline for FDG-PET/CT external beam radiotherapy treatment planning in uterine cervical cancer V1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 [en prensa].
23. Takeuchi M, Kawai T, Ito M, Ogawa M, Ohashi K, Hara M, et al. Split-bolus CT-urography using dual-energy CT: Feasibility, image quality and dose reduction. *Eur J Radiol*. 2012;81:3160–5.
24. Shaish H, Newhouse JH. Split-bolus CT urogram: Is less more? *Abdom Radiol N Y*. 2017;42:2119–26.
25. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, et al. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. *Cancer*. 2009;115:3548–54.
26. Crivellaro C, Signorelli M, Guerra L, de Ponti E, Buda A, Dolci C, et al. 18F-FDG PET/CT can predict nodal metastases but not recurrence in early stage uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;127:131–5.
27. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer*. 2007;110:1738–44.
28. Kidd EA, Grigsby PW. Intratumoral metabolic heterogeneity of cervical cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5236–41.
29. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: Relationship to prognosis. *J Clin Oncol*. 2010;28:2108–13.
30. Reinhardt MJ, Ehrhart-Braun C, Vogelgesang D, Ihling C, Högerle S, Mix M, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology*. 2001;218:776–82.
31. Roh J-W, Seo SS, Lee S, Kang KW, Kim S-K, Sim JS, et al. Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: A prospective surgicopathologic correlation study. *Eur J Cancer*. 2005;41:2086–92.
32. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, Mutch DG, Huettner PC, Rader JS, et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer*. 2005;104:2484–91.
33. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: Correlation with histologic findings. *Radiology*. 2004;233:433–40.
34. Liu B, Gao S, Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: A meta-analysis based on 67 studies. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82:209–22.
35. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol*. 2013;31:3026–33.
36. Tsai C-S, Lai C-H, Chang T-C, Yen T-C, Ng K-K, Hsueh S, et al. A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76:477–84.
37. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging*. 2008;8:146–55.
38. Yen T-C, See L-C, Lai C-H, Tsai C-S, Chao A, Hsueh S, et al. Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:493–501.
39. Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, Morice P, Jhingran A, Munsell MF, et al. Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Study (LILACS): Phase III clinical trial comparing surgical with radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:3–8.
40. Tran BN, Grigsby PW, Dehdashti F, Herzog TJ, Siegel BA. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2003;90:572–6.
41. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2001;19:3745–9.
42. Gee MS, Atri M, Bandos AI, Mannel RS, Gold MA, Lee SI. Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 multicenter trial. *Radiology*. 2018;287:176–84.
43. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Marques H, Ali S, et al. Utility of PET/CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in high-risk endometrial cancer: Results of ACRIN 6671/GOG 0233 trial. *Radiology*. 2017;283:450–9.
44. Lee SI, Catalano OA, Dehdashti F. Evaluation of gynecologic cancer with MR imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging. *J Nucl Med*. 2015;56:436–43.
45. Lai Y-L, Wu C-Y, Chao KSC. Biological imaging in clinical oncology: Radiation therapy based on functional imaging. *Int J Clin Oncol*. 2016;21:626–32.
46. Fennell J, Scholber J, Grosu A-L, Volegova-Neher N, Henne K, Langer M, et al. MRI and FDG-PET/CT imaging in gynecological malignancies: The radiation oncology perspective. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;60:117–23.
47. Beadle BM, Jhingran A, Yom SS, Ramirez PT, Eifel PJ. Patterns of regional recurrence after definitive radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1396–403.
48. Esthappen J, Chaudhari S, Santanam L, Mutic S, Olsen J, MacDonald DM, et al. Prospective clinical trial of positron emission tomography/computed tomography image-guided intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol*. 2008;72:1134–9.
49. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, et al. 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*. 2010;77:1085–91.
50. Cihoric N, Tsikkinis A, Tapia C, Aebbersold DM, Zlobec I, Lössl K. Dose escalated intensity modulated radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Radiat Oncol*. 2015;10:240, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0551-0>.
51. Malyapa RS, Mutic S, Low DA, Zoberi I, Bosch WR, Laforest R, et al. Physiologic FDG-PET three-dimensional brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1140–6.
52. Han K, Croke J, Foltz W, Metser U, Xie J, Shek T, et al. A prospective study of DWI, DCE-MRI and FDG PET imaging for target delineation in brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2016;120:519–25.
53. Queiroz MA, Kubik-Huch RA, Hauser N, Freiwald-Chilla B, von Schulthess G, Froehlich JM, et al. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: Initial experience and comparison. *Eur Radiol*. 2015;25:2222–30.

54. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen L. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146:3–10.
55. Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2014;35:144–50.
56. 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;90:186–90.
57. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;112:104–9.
58. Auguste P, Barton P, Meads C, Davenport C, Malysiak S, Kowalska M, et al. Evaluating PET-CT in routine surveillance and follow-up after treatment for cervical cancer: A cost-effectiveness analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121:464–76.
59. Phippen NT, Havrilesky LJ, Barnett JC, Hamilton CA, Stany MP, Lowery WJ. Does routine posttreatment PET/CT add value to the care of women with locally advanced cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:944–50.