

ERKEN EVRE UTERİN SERVİKS KANSERLİ HASTALARDA PELVİK VE PARAAORTİK LENF NODU METASTAZLARININ SAPTANMASINDA 18F-FDG PET / BT'NİN TANISAL DEĞERİNİN BELİRLENMESİ

To Determine the Diagnostic Value of 18F-FDG PET / CT in Detecting Pelvic and Paraaortic Lymph Node Metastases in Patients with Early Stage Uterine Cervix Cancer.

Mustafa TAS¹(0000-0001-7183-0026), Adem YAVUZ²(0000-0003-4191-4004), Eser KAYA³(0000-0003-2931-9974), Bülent ÖZÇELİK⁴(0000-0003-3257-8088)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, erken evre uterin serviks kanserli hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazlarının saptanmasında 18F-florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) 'nin tanisal değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Radikal histerektomi ve sistemik pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu öncesi PET/ BT görüntülemesi yapılan erken evre uterin serviks kanserli 18 hasta çalışmaya dahil edildi. Lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesi tanisal standart olarak kabul edildi ve PET/BT bulguları histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı.

Bulgular: 18 hastadan toplam 807 (577 pelvik - 230 paraaortik) lenf nodu örneklendi ve histopatolojik incelemede 5 (% 28) hastada 10 (%1,2) nod (8 pelvik - 2 paraaortik) pozitif bulundu. Genel nod bazlı PET/ BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) ve doğruluğu sırasıyla % 10 (1/10), % 100 (797/797), %100 (1/1) % 99 (797/806) ve % 99 (798/807) idi.

Genel hasta bazlı PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluğu sırasıyla %20 (1/5), %100 (13/13), % 100 (1/1), % 76 (13/17), %78 (14/18) idi.

Sonuç: Erken evre uterin serviks kanserli hastaların yönetiminde, mikrometastatik lenf nodu olan hastaların PET / BT'de yanlış negatif olarak rapor edilebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Erken evre uterin serviks kanseri; Preoperatif FDG PET/BT; Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazi.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the diagnostic value of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography (PET / CT) in detection of pelvic and paraaortic lymph node metastases in patients with early stage uterine cervix cancer.

Materials and Methods: 18 patients with early stage uterine cervix cancer who underwent PET / CT imaging before radical hysterectomy and systemic pelvic and paraaortic lymph node dissection were included in the study. Histopathological evaluation of lymph nodes was accepted as the diagnostic standard and PET/CT findings were compared with histopathological findings.

Results: Of the total 807 (577 pelvic ve 230 para- aortic) lymph nodes sampled from 18 patients, and 10 (1,2%) nodes (8 pelvic ve 2 paraaortic) in 5 (28%) patients were positive for metastasis at histopathologic examination. The overall node-based sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy of PET/CT were 10% (1of 10), 100% (797 of 797), 100% (1 of 1), 99% (797 of 806), and 99% (798 of 807), respectively. Meanwhile, the overall patient-based sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy of PET/CT were 20% (1 of 5), 100% (13 of 13), 100% (1 of 1), 76% (13 of 17), and 78% (14 of 18), respectively.

Conclusions: In the management of patients with early stage uterine cervix cancer, it should be kept in mind that patients with micro-metastatic lymph nodes can be reported as false negative in PET / CT.

Key words: Early stage uterine cervix cancer; Preoperative PET / CT; Pelvic and paraaortic lymph node metastasis

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kayseri Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Kayseri Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Mustafa TAS, Dr. Öğr. Üyesi
Adem YAVUZ, Dr. Öğr. Üyesi
Eser KAYA, Prof. Dr.
Bülent ÖZÇELİK, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Mustafa TAŞ
Acıbadem Kayseri Hastanesi Melikgazi mah. Mustafa Kemal Paşa Blv. No:1 Melikgazi/Kayseri
Tel: 05355802318
e-mail:
drmustafatas@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 24.02.2019
Kabul tarihi/Accepted:17.04.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.531791

Bozok Tıp Derg 2019;9(4):56-63
Bozok Med J 2019;9(4):56-63

Giriş

Uterin serviks (serviks) kanseri dünyadaki önemli halk sağlığı sorunlarından biridir ve kadınlar arasında dördüncü sırada görülen kanserdir. Serviks kanserlerinin %85'i gelişmekte olan ülkelerde görülür ve bu ülkelerde serviks kanseri kadınlarda kanserden ölümlerin en önemli nedenidir (1-2). Serviks kanserinde genç yaş, ileri FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) evresi, büyük tümör çapı veya hacmi, bilgisayarlı tomografi (BT)'de veya lenfanjiyogramda lenf nodu (LN) varlığı ve tedavide brakiterapi uygulanmaması kötü prognostik faktörlerdir (3). LN metastazı, jinekolojik kanserlerde tedavi planlamasında ve prognozun öngörülmesinde önemli bir faktördür (4). LN metastazı serviks kanserinde FIGO klinik evrelemesinde yer almasa da, tedavi planlamasında önemlidir ve tanı anında genellikle LN'larının durumu değerlendirilir (5, 6). Serviks kanserli hastalarda, sağ kalım oranları LN metastazı olan hastalarda, LN metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşüktür (7). Bu nedenle serviks kanserli hastalarda tedavinin doğru planlaması için LN metastazının doğru tespit edilmesi önemlidir (8). LN'larının değerlendirilmesinde LN örnekleme, lenfanjiyografi, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemler kullanılabilir (9). Anormal lenf nodlarının saptanmasında, cerrahiye alternatif olarak kullanılan yöntemler arasında PET'in, BT veya MRG' den daha etkili olduğu gösterilmiştir (10,11).

PET pozitron yayan izotopların kullanıldığı invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir ve son yıllarda klinik kullanımı özellikle onkolojide olmak üzere giderek artmaktadır (12). Normal dokulara göre malign tümörlerde artmış glukoz alımı ve metabolizması PET'in temelini oluşturmaktadır. Radyoaktif F-18 (yarı ömrü 110 dk.) işaretli bir glukoz analogu olan 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) tümör hücreleri tarafından glukoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içine alınır. Hexokinase enzimi ile fosforile olur ve hücrede FDG-6 PO₄ olarak tutulur. Ancak glukozun aksine glikolizisin diğer basamaklarına devam edemez, hücreden atılımı da oldukça yavaştır. Bu aşamada hücre içine alınan FDG, PET kamera ile görüntülenir. Malign hücrelerde artmış glukoz transporter (GLUTs) ekspresyonu ve hexokinaz aktivitesi de artmış FDG alınımına katkı

sağlar (13). Maksimum standart uptake değeri (SUVmax) 18F-FDG'nin lezyon tarafından tutulumunun semikantitatif bir göstergesidir ve değeri tümör hücrelerinin artmış proliferasyonu ile ilişkilidir (14). Tanı anında primer tümörde SUVmax değerlerinin yüksek olması, artmış LN metastazı, tedavi sonrası persistan hastalık, pelvik rekürrens ve daha az sağkalım ile ilişkilidir (15). PET'in BT ile birlikte kullanılması özgülüğünü artırır ve yazılım görüntüleme füzyonuyla sıcak noktaları lokalize etmeye yardımcı olur. Bununla birlikte, FDG alımı malignite için spesifik değildir ve 1,5 cm'den küçük lezyonların tespitinde doğruluğu daha azdır (16, 17).

Bu çalışmada, erken evre serviks kanserli hastalarda, PET/BT' nin pelvik ve paraaortik LN metastazlarının saptanmasında tanısal değerinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışma yerel etik kuruldan ve arşiv dosyalarına ulaşmak için hastane yönetiminden gerekli izinler alındıktan sonra başlatıldı. Çalışmaya Ocak 2010-Haziran 2018 tarihleri arasında Acıbadem Kayseri Hastanesinde, preoperatif PET/BT' yi takiben radikal histerektomi ve sistematik bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi operasyonları yapılmış, erken evre (evre I-IIa) serviks kanserli, dosyaları incelenen 27 hastanın 18'i dahil edildi. PET/BT'si tekrarlanmış, Nükleer Tıp uzmanı tarafından yetersiz kalite nedeniyle kısıtlı olarak yorumlanmış raporu olan, PET/BT'yi takiben 3 haftadan daha uzun süre sonra cerrahi uygulanmış, daha önce kanser tanısı konulmuş veya kanser tedavisi uygulanmış, cerrahi sonrası patoloji raporunda serviks kanseri dışında herhangi bir kanser rapor edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. PET/BT için en az 4 saatlik açlığı takiben, kan şekeri değeri 200 mg/dl altında olan hastalara intravenöz yoldan 0.15 mCi/kg 18F ile işaretli FDG bileşiği verildikten sonra sakin bir ortamda hastanın konuşma ve çiğneme yapmadan istirahat etmesi sağlandı ve ortalama 60 dakika sonra PET kamerada Siemens Biograph 6 LSO tarayıcı ile, verteksten uyluk üst kesimine kadar, tüm vücut bölgesi, 8 yatak pozisyonunda, 3D tarama modunda, 3 dakika emisyon süresi, 5 mm kesit kalınlığında, BT parametreleri 50 mA ve 110 kV olacak

şekilde görüntüleme yapıldı. Çekim kapsamına giren bölgelerin aksiyel, koronal ve sagittal kesitler ile birlikte Maximum Intensity Projection görüntüleri analiz edildi ve SUVmax hesaplandı. Çekim için 50 ml oral kontrast madde kullanıldı. SUVmax lezyon içindeki maksimum aktivite yoğunluğunun kilo başına enjekte edilen FDG dozuna oranı olarak hesaplandı. Tüm hastalarda PET/BT görüntüleri deneyimli bir Nükleer Tıp uzmanı tarafından yorumlandı.

Cerrahi örneklerin tümü standart histomorfometrik teknikler kullanılarak histopatolojik olarak değerlendirildi. Tüm lenf nodları, mikroskopik olarak incelenmeden önce diseke edilmiş, rutin olarak işlenmiş ve hematoksilin eozin ile boyanmıştır. Tüm hastaların histopatolojik bulguları görüntüleme sonuçlarını bilmeyen ve jinekolojik onkoloji alanında deneyime sahip olan bir patolog tarafından yorumlandı, sadece kesin tanısı konulamayan örneklerden biri ikinci bir patolog tarafından değerlendirilmişti. Tüm LN'larının uzunluk ölçümleri milimetrik skala kullanılarak kaydedildi.

Çalışmaya sadece PET/BT sonrası radikal histerektomi ve sistematik bilateral pelvik ve paraaortik LN örnekleme yapılmış hastalar dahil edildi. Histopatolojik LN sonuçları pelvik ve paraaortik olarak gruplandırıldı.

PET/BT'nin pelvik ve paraaortik LN'larına metastazı saptamadaki tanısız değeri, PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, NPV, PPV ve doğruluğu hesaplanarak belirlendi.

BULGULAR

Tanı anında hastalarda medyan yaş 45 yıl (dağılım, 28-66) idi. Histopatolojik olarak 13 (%72,2) hastaya skuamöz karsinom, 4 (%22,2) hastaya adeno karsinom ve 1 (%5,6) hastaya adenoid bazal karsinom tanısı konulmuştu. 1 (%56) hastada evre Ia1, 4 (%22,2) hastada evre Ib1, 4 (%22,2) hastada evre Ib2, 1 (%5,6) hastada evre IIa1, 8 (%44,4) hastada evre IIa2 ve 8 (%44,4) hastada grade 1, 10 (%55,6) hastada grade 2 serviks kanseri mevcuttu (Tablo. 1).

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

Özellikler	Hasta Sayısı (n=18)	%
Yaş		
Medyan	45 (28-66)	
FIGO Evre		
Ia1	1	5,6
Ia2	0	0
Ib1	4	22,2
Ib2	4	22,2
IIa1	1	5,6
IIa2	8	44,4
Histolojik Tip		
Skuamöz Karsinom	13	72,2
Adenokarsinom	4	22,2
Adenoid Bazal Karsinom	1	5,6
Grade		
1	8	44,4
2	10	55,6
3	0	0
FIGO, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu.		

Cerrahi ile örneklenen 577 pelvik ve 230 paraaortik toplam 807 LN'nun, 8'i pelvik, 2'si para-aortik LN'da olmak üzere toplam 10'unda histopatolojik olarak tümör metastaz vardı.

PET/BT' de 1 adet gerçek pozitif, 9 adet yanlış negatif LN varken, yanlış pozitif LN yoktu. Ortalama tümör çapı histopatoloji için 3,65 cm iken PET/BT için 3,75 cm olarak bulundu (tablo 2). PET/BT'yi takiben operasyona kadar geçen ortalama süre 7,69 gündü (dağılım 3-17). Örneklenen LN' larının medyan sayısı 43 (dağılım 22-90), histopatolojik olarak pelvik ve paraaortik LN tutulum oranı ise % 1,24 idi.

Çalışmaya dahil edilen 18 hastanın beşinde (% 27,8) toplam 8 adet pelvik LN ve pelvik LN tutulumu olan bir hastada iki adet paraaortik LN tutulumu vardı. Histopatolojik olarak LN tutulumu olan hastaların, ikisinde adenokarsinom, üçünde skuamöz karsinom vardı ve bu hastaların yaş ortalaması 42,8 yıl idi.

Tablo:2 Histopatolojik ve PET/BT'de Lenf Nodu Özellikleri.

Bölge	Histopatolojik Tanı			FDG PET / BT	
	Lenf Nodu sayısı	Pozitif Lenf Nodu Sayısı	Gerçek Pozitif	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif
Pelvik	577	8	1	0	7
Paraaortik	230	2	0	0	2
Toplam	807	10	1	0	9
Ortalama Tümör Çapı (cm.)	3,65			3,75	

Histopatolojik LN pozitif olan beş hastanın üçünde evre Ib2, ikisinde evre IIa2 servikal kanser mevcuttu. PET/BT histopatolojik olarak çapı 16 mm ölçülen bir

tane metastatik LN olan, evre Ib2 servik kanserli bir hastada, sadece bir LN metastazını tespit etmişti. PET/BT metastatik LN pozitif olan diğer dört hastayı yanlış negatif olarak rapor etmişti. Yanlış negatif olarak raporlanan bu dört hastanın birinin metastatik LN nodu çapı histopatoloji raporunda belirtilmemiş diğer üçünün histopatolojik olarak ölçülen en büyük metastatik LN'larının çapları 3, 7 ve 18 mm idi (Tablo 3).

LN tabanlı analizde PET/BT'nin pelvik ve para-aortik LN'larını belirlemedeki duyarlılığı %10 (1/10), özgüllüğü %100 (797/797), PPV'i %100 (1/1), NPV'i %98,9 (797/806), doğruluğu %98,9 (798/807) idi. Hasta tabanlı analizde ise duyarlılığı % 20 (1/5), özgüllüğü %100 (13/13), PPV'i %100 (1/1), NPV'i %76,5 (13/17), doğruluğu % 77,8 (14/18) idi.

Tablo: 3 Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Histopatolojik ve PET/ BT Bulguları.

Hasta			Histopatolojik Bulgular					FDG PET / BT Bulguları				
No	Yaş	Karsi-nom	TM. (cm)	TM. Evre	TM. Grade	(+) LN. Bölge	(+) LN Sayı	(+) LN. (mm)	TM. SUV max	(+) LN. SUV max	(+) LN Sayı	(+) LN (mm)
1	62	Adeno	7	Ila 2	2	Pelvik Para-aortik	2	3	39,8	--	--	3
2	28	Skua-möz	4	Ib2	2	Pelvik	1	20	11,3	--	--	20
3	44	Skua-möz	3,5	Ib2	1	Pelvik	1	16	3,2	5,2	1	18
4	31	Skua-möz	2,7	Ila 2	2	Pelvik	3	7	7,4	--	--	7
5	49	Adeno	4,7	Ib2	1	Pelvik	1	--	11	--	--	--

LN: Lenf nodu, TM: Tümör, (+) LN: Metastaz tespit edilen LN, mm: milimetre olarak en büyük çap

TARTIŞMA

Serviks kanserinin klinik evrelemesi FIGO sınıflamasına dayanmaktadır, ancak klinik evreleme LN durumu ile ilişkili değildir (18, 19). Her ne kadar klinik evreleme LN durumu ile ilişkili olmasa da serviks kanserli hastalarda LN metastazı varlığı nadir değildir; Sakuragi ve ark. (20), radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi uygulanan serviks kanserli 208 hastanın evre Ib hastalığı olanların % 11,5'inde, evre IIa hastalığı olanların %26,7'sinde, evre IIb hastalığı

olanların % 39,2'sinde lenfatik metastazın olduğunu belirtmişlerdir. Choi ve ark. (10) tarafından yapılmış bir çalışmayla, lenfatik metastaz ortaya çıktığında cerrahi geçirmiş erken evre serviks kanserli hastalarının 5 yıllık sağkalım oranlarının % 85-90'dan % 50-55'e düştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle serviks kanserli hastalarda LN metastazı, erken teşhis ve tedavi gerektirir ve önemli bir prognostik faktördür. LN metastazının en güvenilir tanı ve tedavi yöntemi sistematik LN diseksiyonudur. Bununla birlikte, bu prosedür teknik olarak zordur ve

postoperatif komplikasyonları ve riskleri vardır. Bun nedenle LN metastazı tespiti için non-invaziv yöntemler gereklidir (9). Servik kanserinde LN nodu metastazını değerlendirmek için yapılan çalışmalarda PET/BT'in yararlı bir tanı metodu olduğu belirtilmektedir (6, 21).

Erken evre serviks kanserli hastalarda, PET/BT'nin LN tutulumunu tespit etme gücünü belirlemeye yönelik birçok çalışmada (22, 23, 24, 25, 26) PET/BT'nin % 53-73 duyarlılığa ve % 90-99,7 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir. Sironi ve ark. (25) prospektif çalışmalarında; preoperatif PET/BT yaptıkları 47 hastadan cerrahi ile toplam 1081 LN örneklemişler, klinik evre IB hastalığı olan 15 hastada, pelvik zincirde toplam 18 LN'da histopatolojik olarak tanısı konulmuş metastaz olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar PET/BT'nin genel nod bazlı duyarlılığının %72 (13/18), özgüllüğünün 99.7 (1060/1063), PPV'inin %81 (13/16), NPV'inin %99.5 (1060/1065), ve doğruluğunun %99.3 (1073/1081) olduğunu belirtmişlerdir. Kuan ve ark. (26) erken evre 87 serviks kanserli hastanın cerrahi öncesi PET/BT ve pelvik MRG görüntüleme sonuçlarını, retrospektif olarak histopatoloji sonuçlarla karşılaştırmışlar, PET/BT'nin LN bazlı duyarlılığının % 91 (61/67), özgüllüğünün % 98,4 (1079/1096), PPV'nin % 78,2 (61/78), NPV'nin % 99,4 (1079/1085) ve doğruluğunun % 98 (1140/1163) olduğunu belirtmişlerdir.

Çoğu araştırmacı (22, 23, 24, 25, 26) PET/BT'yi metastatik pelvik LN' unun tespitinde faydalı bulmuş olmasına rağmen tartışmalı sonuçlar da bildirmiştir (27, 28, 29, 30). Belhocine ve ark. (27), 18'ine pelvik LN diseksiyonu uygulanan 22 tedavi edilmemiş serviks kanseri hastasında, beş hastada (% 27.8) pelvik LN metastazı tespit etmişler ve PET/BT'nin sadece iki metastazı tespit ettiğini ve LN bazlı duyarlılığının %20 olduğunu belirtmişlerdir. Williams ve ark. (28), 16'sı servikal kanserli (14 primer ve iki rekürren kanser) LN diseksiyonundan önce MRI, CT ve PET taraması olan 18 hastayı geriye dönük olarak incelemişler cerrahi olarak kanıtlanmış metastatik pelvik LN'larını belirlemede PET/BT'de nodal bazda duyarlılığın %24,5 olduğunu belirtmişlerdir. Chou ve ark.'nın (29) radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi öncesi primer evrelemede PET/BT'nin klinik faydasını araştırmayı

amaçladıkları çalışmalarının ara analizinde, 60 hastanın 10'unda (%16,7) pelvik LN metastazı, birinde (%1,7) paraaortik LN metastazı vardı. PET/BT'nin bir tane paraaortik LN metastazını ve 10 pelvik LN metastazı arasından sadece birini (%10) tespit ettiğini bildirmişler. Metastatik LN'lerin medyan boyutu (uzun x kısa eksen) 15 x 7 mm (aralık, 2 x 1 - 25 x 6 mm) ve LN'larındaki kanserli bileşenin ortanca boyutu 4.0 x 3.0 mm (aralık, 0.5 x 0,5 ila 7 x 6 mm). PET/BT ile gösterilen pelvik LN metastazında, metastatik odaklar 6 x 5 mm olarak ölçülmüştür. Hasta bazında PET/BT ile metastatik pelvik LN'larının tespitinde duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk sırasıyla % 10, % 94, % 25, % 84 ve % 80 idi. Tanaka ve ark. (30) radikal histerektomiden önce erken evre servikal kanserli kırk sekiz hastaya PET/BT ile görüntülemeyi takiben intraoperatif sentinel LN biyopsisi (SNB) ve ardından sistematik pelvik LN diseksiyonu yapmışlar, final histopatoloji sonuçları ile PET/BT ve SNB sonuçlarını karşılaştırarak LN metastazlarını öngörmeye PET/BT ve SLN'nin tanılabilirliğini analiz etmişlerdir. Histopatolojik olarak metastaz tespit edilen 12 hemipelvis (HP)' den en büyük metastatik LN'nun kısa eksen çapı 11 mm olan sadece bir HP'de PET/BT'de de metastaz tespit etmişler ve LN metastazlarını öngörmeye PET/BT'nin duyarlılığının %8,3 (1/12), özgüllüğünü, %97.6 (82/84), yanlış pozitiflik oranının %2.4 (2/84), yanlış negatiflik oranının %91.7 (11/12), PPV'inin % 33.3 (1/3) ve NPV'inin % 88.2 (82/93) olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda cerrahi ile örneklenen 577 pelvik ve 230 paraaortik toplam 807 LN'nun, 8'i pelvik, 2'si paraaortik LN'da olmak üzere toplam 10'unda histopatolojik olarak tümöral metastaz vardı. PET/BT'de 1 gerçek pozitif, 9 yanlış negatif LN varken, yanlış pozitif LN yoktu. Örneklenen LN'larının medyan sayısı 43 (dağılım 22-90), histopatolojik olarak pelvik ve paraaortik LN tutulum oranı ise % 1,24 idi. PET/BT histopatolojik olarak metastaz olduğu gösterilen 10 LN'dan çapı 16 mm ölçülen bir tane metastatik pelvik LN tutulumunu tespit etmişti. Yanlış negatif olarak raporlanan dört hastanın birinin metastatik LN çapı histopatoloji raporunda belirtilmemiş diğer üçünün histopatolojik olarak ölçülen en büyük metastatik LN'larının çapları 3, 7 ve 18 mm idi. Çalışmamızda LN tabanlı analizde PET/BT'nin pelvik ve paraaortik LN'larını belirlemedeki

duyarlılığı %10 (1/10), özgüllüğü %100 (797/797), pozitif prediktif değeri %100 (1/1), negatif prediktif değeri %98,9 (797/806), doğruluğu %98,9 (798/807) idi. Çalışmamızda LN nodu bazlı PET/BT'nin pelvik ve paraaortik LN'larını belirlemedeki duyarlılığını %10 olarak tespit ettik. Bu sonucumuz FDG PET/BT'nin erken evre serviks kanserli hastalarda LN tutulumunu belirlemede % 53-73 duyarlılığa sahip olduğunu belirten araştırmalara (22, 23, 24, 25, 26) göre düşük bir orandı. Bu çalışmalarda lenf nodu metastazı olan hastaların oranı bizim çalışmamıza göre daha yüksekti; ancak ortalama disseke edilen LN oranı bizim çalışmamızdakinden (%44,8) daha düşüktü. LN bazlı sonuçlarımız Belhocine ve ark. (27), Williams ve ark. (28), Chou ve ark (29), Tanaka ve ark (30) arkadaşlarının sonuçlarıyla, benzerdi. PET/BT'nin LN bazlı özgüllüğü ise literatürdeki çoğu çalışma ile (22, 23, 24, 25, 26, 29, 30) benzerdi.

PET/BT'de LN'ları farklı nedenlerden dolayı yanlış negatif olarak raporlanabilmektedir. Sironi ve ark. (25) PET/BT ile tespit edilemeyen beş metastatik LN'nun kısa eksen çapının 0,5 cm veya daha küçük olduğunu ve küçük LN'larında metastazı PET/BT'nin bile zorlukla tespit ettiğini belirtmişlerdir. Kuan ve ark. (26) çalışmalarında PET/BT'de gerçek pozitif LN çapını 2.4 ± 1.1 cm (aralık: 0.6–4.7 cm) olarak tespit etmişler ve PET/BT'nin bile mikrometastazları göstermede yeterli olmadığını, PET/BT'nin düşük uzaysal çözünürlüğü, bağırsak veya idrarın etkileri ve metabolizmadaki artışın az olması sebebiyle yanlış negatif LN'larını tespit edemediklerini belirtmişlerdir. Magne ve ark (16), Grigsby ve ark (17) FDG alımının malignite için spesifik olmadığını ve PET/BT'nin 1,5 cm'den küçük lezyonların tespitinde doğruluğunun daha az olduğunu belirtmektedir. Kitajima ve ark. (31), PET/BT'nin kısa eksen çapı 4 mm veya daha az metastatik LN'larını tespit etme duyarlılığının %16,7 olduğunu belirtmişlerdir. Lukas ve ark. (32) erken evre servikal kanserde LN metastazlarının öngörülmesinde PET/BT'nin rolü üzerine yapılan geniş bir retrospektif çalışmada, < 2 ve ≥ 2 cm tümörleri olan hastalar göz önüne alındığında, metodolojinin duyarlılığının % 25 ila 32 olduğunu belirtmiştir. Hatta Crivellaro ve ark. (33) düşük hassasiyete bağlı olarak erken evre serviks kanserli hastalarında PET/BT'nin rutin olarak

yapılmaması gerektiğini önermişlerdir. Benzer şekilde Qin ve ark. (34) normal boyuttaki lenf nodlarına, görüntüleme yönteminin hassasiyet eşiğinin altında olan mikro metastazlar olabileceğinden dolayı, erken evre diğer organ kanserlerinde de sentinel LN biyopsisi ile karşılaştırıldığında PET/BT'nin sentinel LN metastazı için duyarlılığının kabul edilemez derecede düşük olduğunu, preoperatif PET/BT'de küçük metastatik lenf nodlarını tespit etmenin zor olduğunu belirtmektedir. Çalışmamızda yanlış negatif olarak raporlanan dört hastanın birinin metastatik LN çapı histopatoloji raporunda belirtilmemiş diğer üçünün histopatolojik olarak ölçülen en büyük metastatik lenf nodlarının çapları 3, 7 ve 18 mm idi. Bu bulgularla, çalışmamızdaki PET/BT'nin yanlış negatif sonuçlarının LN'larındaki mikrometastazlardan kaynaklanabileceğini düşündük. Kuan Lv. ve ark. (26) çalışmalarında metastatik pelvik LN'larının tespitinde PET/BT'nin hasta tabanlı duyarlılığı %100 (34/34), Belhocine ve ark. (27) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise bu oran % 40 olarak rapor edilmektedir. Sironi ve ark. (25) çalışmalarında gerçek pozitif bulguları olan 11, gerçek negatif bulguları olan 31, yanlış negatif bulguları olan dört ve yanlış pozitif bulguları olan bir hasta olduğunu belirterek, PET/BT'nin hasta bazlı duyarlılığının 73 (11/15), özgüllüğünün 97 (31/32) olduğunu belirtmişlerdir. Chou ve ark. (29) çalışmalarında 60 hastanın 10'unda (%16,7) pelvik LN metastazı, birinde (%1,7) histolojik olarak paraaortik LN metastazı olduğunu hasta bazında PET ile metastatik pelvik LN'lerin saptanmasında duyarlılığının %10, özgüllüğünün %94 olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda hasta tabanlı analizde PET/BT'nin pelvik ve paraaortik nodları belirlemedeki duyarlılığını %20 (1/5), özgüllüğü %100 (13/13) olarak tespit ettik. Hasta tabanlı bu sonuçlarımız, Kuan Lv. ve ark. (26), Sironi S. ve ark. (25), Belhocine ve arkadaşlarının (27) çalışmalarındaki oranlarından düşük, Chou ve arkadaşlarının (29) çalışmalarıyla benzerdi.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardı. İlk olarak, bu çalışma küçük örneklem büyüklüğü ile geriye dönük bir çalışmadır. İkicisi, en küçük metastatik pelvik ve paraaortik LN'larının ve metastatik LN'larındaki tümöral odakların çapları geriye dönük tasarım nedeniyle belirlenememiştir.

Yakın zamanda Ruan ve ark. (35), referans standart olarak cerrahi patolojiye sahip servikal LN metastazı tanısı konulan 27 PET/BT çalışmasını dahil ettikleri sistematik derlemelerinde, servikal kanserli hastalarda pelvik LN metastazı tanısında PET/BT'nin orta derecede duyarlılığa ve yüksek özgüllüğe sahip olduğunu ve PET/BT sonuçlarının preoperatif serviks kanserli hastaların doğru bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olacağını belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, erken evre serviks kanserli hastalarda pelvik ve paraaortik LN metastazlarının saptanmasında, PET/BT'nin tanısal değerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmaların çoğunda, LN bazlı sonuçlara odaklanılmış olsada çalışmamızın en önemli bulgusu, erken evre serviks kanserli, histopatolojik pelvik ve/veya paraaortik LN pozitif hastaların %80'inin PET/BT'de yanlış negatif olarak raporlanmış olmasıydı. Bu derece yüksek yanlış negatif sonucumuzun sebebi, mevcut teknolojik şartlarda, erken evre serviks kanserli hastalarda PET/BT'nin LN'larındaki mikrometastazları tespit etmedeki yetersizliği olabilir. Bundan dolayı, erken evre serviks kanserli hastaların tedavisi düzenlenirken, mikrometastatik LN pozitif hastaların PET/BT'de yanlış negatif olarak rapor edilebilme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011; 61: 69-90.
2. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer. (Version 1.2016). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.
3. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Pelvic lymph node F-18 fluorodeoxyglucose uptake as a prognostic biomarker in newly diagnosed patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer*, 2010; 116: 1469-75.
4. Nogami Y, Iida M, Banno K, et al. Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects. *Anticancer Res*, 2014; 34: 585-92.
5. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009; 105: 107-8.
6. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2108-13.
7. Chung H.H., Park N.H., Kim J.W.. Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy. *Gynecologic & Obstetric Investigation*, 2009; 67(1) :61-66.
8. Grueneisen J., Schaarschmidt B.M., Heubner M.. Integrated

PET/MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results, *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*, 2015; 42: 1814.

9. 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: 1096-101.
10. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK, 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. *Cancer*, 2006; 106: 914-922.
11. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 2001; 19:3745-3749.
12. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*, 2006; 354: 496-507.
13. Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, Goldsmith SJ. The Role of FDG-PET Imaging in the Management of Lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2004 ;2(2) :115-21.
14. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? in vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med*, 1993; 34: 414-19.
15. 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.
16. Magne N, Chargari C, Vicenzi L, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev*, 2008 ;34:671-681.
17. Grigsby PW. The contribution of new imaging techniques in staging cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2007; 107(1): 10-12.
18. Girardi F, Haas J. The importance of the histologic processing of pelvic lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 1993; 3:12-17.
19. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol*, 1998; 91: 360-363.
20. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*, 1999; 85:1547-1554.
21. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB and Myers ER: FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2005; 97: 183-191.
22. Reinhardt M. J., Ehrhrit-Braun C., Vogelgesang D., Ihling C., Hogerle S., Mix M., et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology*, 2001; 218: 776-782.
23. Roh J. W., Seo S. S., Lee S., Kang K. W., Kim S. K., Sim J. S., 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: 2086-2092.

24. Wright J. D., Dehdashti F., Herzog T. J., Mutch D. G., Huettner P. C., Rader J. S., et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer*, 2005;104: 2484–2491.
25. Sironi S., Buda A., Picchio M., Perego P., Moreni R., Pellegrino A., et al. (2006). Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology*, 2006; 238: 272–279.
26. Kuan Lv, Hui-min Guo , Ying-jv Lu , Zhi-xing Wu , Ke Zhang and Jian-kui Han. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings. *Nuclear Medicine Communications*, 2014; 35:1204-1211.
27. Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al: Contribution of whole-body (18)FDG-PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2002; 87:90-97.
28. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, et al: Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: A comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol*, 2001; 177:343-348.
29. 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: 123–128.
30. Tomohito Tanaka; Shun Sasaki; Hiromitsu Tsuchihashi; Yoshito Terai; Kazuhiro Yamamoto; Takashi Yamada; Masahide Ohmichi. Which is better for predicting pelvic lymph node metastases in patients with cervical cancer: Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography or a sentinel node biopsy? A retrospective observational study. *Medicine*. 97(16):e0410, APR 2018.
31. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 2008;190:1652–8.
32. Lukas R, Helena R, Jiri HM, Martin H, Petr S. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013; 13:861–870.
33. 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; 127:131–135.
34. Lin Qiu, Yue Chen. Comparison between 18F-FDG PET (PET/CT) and sentinel lymph node biopsy in the detection of regional lymph node metastasis of various malignancies: review of the literature *Journal of Biomedical Graphics and Computing*, 2013; 3 (4): 101-115.
35. Jianjiang Ruan, Yueqiao Zhang, Hong Ren. Meta-analysis of PET/CT Detect Lymph Nodes Metastases of Cervical Cancer. *Open Med (Wars)*, 2018; 13: 436–442.