

T.C.  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PET-BT'NİN JİNEKOLOJİK KANSERLERDE LENF NODU  
METASTAZLARINI SAPTAMADAKİ ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Feyza GÜLGEL ŞEN

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof.Dr.Serpil AYDOĞMUŞ

İZMİR 2021

T.C.

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PET-BT'NİN JİNEKOLOJİK KANSERLERDE LENF NODU  
METASTAZLARINI SAPTAMADAKİ ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Feyza GÜLGEL ŞEN

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof.Dr.Serpil AYDOĞMUŞ

İZMİR 2021

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm tez hocam ve sayın anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Serpil AYDOĞMUŞ'a,

Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimde büyük emekleri olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık süresi boyunca her türlü destek ve bilgilerini bizimle paylaşan değerli uzmanlarıma,

Tanıştığımız günden bu güne hayatımın her aşamasında yardımlarını, desteklerini esirgemeyen, her günümde bana destek olan ve hayatıma anlam katan, mesleğine olan sevgisi, hastalarına olan ilgisi, bilgi birikimi ve mesleki tecrübesiyle her zaman idolüm olan kıymetli eşim ve hayat arkadaşım olan Op.Dr.Serhat ŞEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin güler yüzlü ve çok değerli tüm ebe, hemşire ve personellerine,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, sevgi ve ilgilerini hiç eksik etmeyen ve varlıklarından güç aldığım annem Fatma GÜLGEL, babam Necati GÜLGEL, kız kardeşim Şeyda GÜLGEL ve erkek kardeşim Mustafa Burak GÜLGEL'e

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Feyza GÜLGEL ŞEN

İzmir, 04.08.2021

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
KISALTMALAR .....	IV
TABLolar DİZİNİ .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VI
ONAY .....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kadın Genital Sistemin Lenfatik Drenajı .....	2
2.1.1. Uterus Kanserlerinde Lenf Nodu Metastazı .....	4
2.1.2. Serviks Kanserlerinde Lenf Nodu Metastazı .....	5
2.1.3. Over Kanserlerinde Lenf Nodu Metastazı .....	7
2.1.4. Vulva Kanserlerinde Lenf Nodu Metastazı .....	8
2.1.5. Vajina Kanserlerinde Lenf Nodu Metastazı .....	11
2.2. PET-BT Görüntüleme .....	12
2.2.1. PET-BT; Tarihçe ve Gelişim .....	12
2.2.2. PET-BT; Çalışma Prensipleri .....	12
2.2.3. PET-BT; Avantajları ve Dezavantajları.....	13
2.3. Jinekolojik Kanserlerde PET-BT Uygulamaları.....	14
2.3.1. Serviks Kanserinde PET-BT Uygulamaları.....	14
2.3.2. Endometriyum Kanserinde PET-BT Uygulamaları.....	15
2.3.3. Over Kanserinde PET-BT Uygulamaları.....	16
2.3.4. Vulva Kanserinde PET-BT Uygulamaları.....	18

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>18</b>
3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler.....	18
3.2. PET-BT Protokolü.....	19
3.3. Cerrahi Prosedürler.....	19
3.4. İstatistiksel Analiz.....	20
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>21</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>26</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>32</b>

## KISALTMALAR

PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi
FDG	: F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz
N	: Nod
M	: Metastaz
GOG	: Gynecologic Oncology Group
FIGO	: The International Federation of Gynaecology and Obstetrics
MR	: Manyetik Rezonans
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, The International Federation of Gynecology and Obstetrics
SUVmax	: Maksimum Standardize Edilmiş Uptake değeri
SD	: Standart Deviation, Standart Sapma
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
NPD	: Negatif Prediktif Değer
VKİ	: Vücut-Kitle İndeksi
ESGO	: The European society of Gynaecological Oncology
ESTRO	: European Society for Radiotherapy and Oncology
ESP	: European society of pathology guidelines for the management of patients with cervical Cancer

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. FIGO evrelerine göre jinekolojik kanserlerin nodal tutulum oranları .....	5
Tablo 2. Jinekolojik kanserlerin TNM ve FIGO evrelemelerindeki sınıflaması. ....	7
Tablo 3. Akış şeması .....	5
Tablo 4. Olguların yaş, evre, ve lenfadenektomi sahalarına göre çıkarılan toplam lenf nodu sayıları .....	5
Tablo 5. PET-BT ile saptanan gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif ve yalancı negatif lenf nodları ve histolojik olarak saptanan toplam pozitif lenf nodlarının tanılarına göre dağılımı .....	5

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 . Kadın genital kanserlerin izlediği genel lenfatik yayılım yollar.....	4
Şekil 2. Uterus kanserlerinin lenfatik yayılım şeması.....	10
Şekil 3. Serviks kanserinin lenfatik yayılımını şeması.....	
Şekil 4. Over kanserlerinin lenfatik yayılım şeması .....	14
Şekil 5. Vajina kanserlerinin lenfatik yayılım şeması .....	18



## ONAY

“PET-BT’nin Jinekolojik Kanselerde Lenf Nodu Metastazlarını Saptamadaki Etkinliği” konulu tez alışması İzmir Kâtip elebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 15/04/2021 tarih ve 0191 numaralı kararı ile Prof.Dr.Serpil AYDOğMUŞ denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Feyza GÜLGEL ŞEN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.



# ÖZET

## Pet-Bt'nin Jinekolojik Kanserlerde

### Lenf Nodu Metastazlarını Saptanamadaki Etkinliği

**Amaç:** PET-BT'nin jinekolojik kanserlerin lenf nodu metastazlarının saptanmasındaki tanısal değerini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 1 Ocak 2018 ve 10 Temmuz 2021 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde endometriyum, over, serviks veya vulva kanseri jinekolojik onkoloji tanısıyla PET-BT görüntüleme bulguları eşliğinde lenfadenektomi yapılan olgular tarandı. Histolojik tanı altın standart olmak üzere çıkarılan lenf nodları üzerinde PET-BT'nin gerçek pozitif, yalancı pozitif, gerçek negatif ve yalancı negatif olarak saptadığı nodlar işaretlendi. Eksize edilen lenf nodlarının lokasyonu ve hastaların histolojik tanılarına göre altgruplar oluşturularak ortalama SUVmax, PET-BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri ve doğruluk oranlarının klinik gruplar arasındaki klinik korelasyonu araştırıldı.

Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (*n*), yüzde (%), ortalama±standart sapma olarak belirlendi. Veriler nod bazlı ve hasta bazlı olarak analiz edildi. Standart formüller kullanılarak duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk oranları hesaplandı. Ortalama SUVmax değerinin gerçek pozitif ve yalancı pozitif nodlar arasındaki ve lokasyona göre nod bazlı olarak karşılaştırmaları fisher's exact test uygulanarak yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi.

**Bulgular:** PET-BT görüntüleri incelendiğinde metastaz için şüpheli veya pozitif lenf nodu bildirilmeyen 23 (%46), en az bir şüpheli veya pozitif lenf nodu bildirilen 27 (%54) olguya rastlandı. PET-BT'nin hasta bazlı duyarlılık, özgüllük, ve doğruluk değerleri sırasıyla %82,6 , %62,9 ve %72 olarak hesaplandı.

Nod bazlı analize göre toplam 1072 lenf nodu üzerinde PET-BT'nin duyarlılık, özgülük ve doğruluk değerleri sırasıyla %52,4 , %96,6 ve %90,4 olarak hesaplandı.

Toplam 750 adet pelvik lenf nodu üzerinde yapılan nod bazlı analize göre PET-BT'nin duyarlılık, özgülük ve doğruluk değerleri sırasıyla %50, %97,1 ve %93,3 olarak hesaplandı.

Paraaortik lenf nodlarına bakıldığında toplam 274 lenf nodu üzerinde PET-BT'nin duyarlılık, özgülük ve doğruluk değerleri sırasıyla %51,2 , %96,5 , %90,5 olarak hesaplandı.

Ortalama SUVmax, gerçek pozitif nodlar için pelvik grupta  $4,8 \pm 4,2$ , paraaortik grupta  $3,9 \pm 2,8$  olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,09$ ). Gerçek pozitif ve yalancı pozitif nodların pelvik ve paraaortik gruplar içindeki kıyaslanmasında, her iki altgrupta hesaplanan farkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ( $p$  değerleri sırasıyla=0,12 ve 0,2).

**Sonuç:** Düşük duyarlılık ve görece düşük pozitif prediktif değerlerine rağmen yüksek özgülük, negatif prediktif değer ve doğruluk oranlarına bağlı olarak PET-BT, cerrahi öncesi dönemde lenfadenektomi gereğini ve kapsamını belirlemek için ön planda yüksek riskli ve ileri evre olgularda olmak üzere tüm jinekolojik kanserlerin yönetiminde kullanışlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** PET-BT, jinekolojik onkoloji, lenfadenektomi, görüntüleme yöntemleri

## ABSTRACT

### Prognostic Value of PET-CT for Lymph Node Metastasis in Gynecologic Cancers

**Purpose:** To investigate prognostic efficacy of PET-CT on lymph node metastasis in gynecological cancers.

**Material and Method:** All patients with endometrium, cervix, vulva or ovarian cancer whom had lymphadenectomy and prior PET-CT scan between 01.01.2018-10.07.2021 in Izmir Katip Celebi University, Department of Obstetrics and Gynecology were enrolled to the study. Histological diagnosis of harvested lymph nodes was obtained gold standard and all lymph nodes were defined to be true positive, false positive, true negative and false negative accordingly. Mean SUVmax values, sensitivity, specificity, positive predictive and negative predictive values, accuracy of PET-CT were compared between location of the nodes and histology of primary tumors in order to determine clinical correlation for each data. Descriptive statistics were given as unit number (n), percentage (%), mean  $\pm$  standard deviation ( $\bar{x} \pm ss$ ) We performed node-based and patient-based analyses based on the consensus verdict in general. Sensitivity, specificity, and accuracy were calculated using standard statistical formulas. Fisher's exact test was applied to compare mean SUVmax values between pelvic and paraaortic nodes, also between true and false positive nodes.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD).

**Results:** There were 23 (46%) cases with no suspicious lymph nodes and 27 (54%) with one or more positive nodes according to PET-CT scanning. At histopathologic examination, 23 (46%) of the 50 patients had one or more lymph nodes with metastases and 27 (54%) had no nodal metastases. The sensitivity, specificity, and accuracy on a patient-based analysis were 82,6%, 62,9%, and 72%, respectively.

The overall node-based sensitivity, specificity, and accuracy of PET/CT for detecting nodal metastases were 52,4% (54/103), 96,6% (916/948), and 90,4% (970/1072), respectively.

The overall node-based sensitivity, specificity, and accuracy of PET/CT for detecting nodal metastases over 750 pelvic nodes were 50% , 97,1% , and 93,3% , respectively.

The overall node-based sensitivity, specificity, and accuracy of PET/CT for detecting nodal metastases over 274 paraaortic nodes were 51,2% , 96,5% , and 90,5% , respectively.

Mean SUVmax value of true positive nodes for pelvic and paraaortic region were  $4,8 \pm 4,2$  and  $3,9 \pm 2,8$ , respectively. The difference was not statistically significant ( $p=0,09$ ). There was no statistically significant difference between SUVmax values of true positive and false positive nodes when compared into pelvic and paraaortic regions ( $p$  values= 0,12 , 0,2 , respectively).

**Conclusion:** Although with low sensitivity and relatively low positive predictive values, PET-CT provides high rates of specificity, negative predictive value and accuracy for predicting metastatic lymph nodes in all gynecological malignancies. Thus, it is a valuable method to ascertain necessity and extent of lymphadenectomy in patients whom have high risk for lymph node metastasis.

**Key Words:** PET-CT, gynecological oncology, lymphadenectomy, imaging modalit

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Jinekolojik kanserler; ülkemizde görülen sıklık sırasına göre over, uterus korpus, serviks ve vulva kanserlerini kapsamakta olup birlikte ele alındığında 2014 yılı sağlık bakanlığı verilerine göre meme ve tiroid kanserlerinden sonra kadınlarda görülen en sık üçüncü grup kanserlerdir. Mortalite ve iş gücü kaybı açısından bakıldığında yine meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta öneme sahiptir (1).

Lenf nodu metastazı tüm jinekolojik kanserlerin prognozunu olumsuz yönde etkileyen önemli prognostik faktörlerden biridir (2,3,4). Bu nedenle cerrahi tedavinin bir bileşeni olarak lenfadenektomi, hem evreleyici hem de terapötiktir. Öte yandan lenfadenektominin lenfödem, lenfokist formasyonu, şilöz asit gelişmesi gibi morbiditeyi artırıcı komplikasyonları da göz önüne alındığında; tipik olarak erken evre endometriyum kanserleri başta, klinik olarak erken evre ve düşük riskli tümörlerin tedavisinde sistemik lenfadenektomi tartışmalı duruma gelebilmektedir. Kanıta dayalı tıp prensipleriyle uygulanan klinik pratikte sentinel lenf nodu uygulamaları, tru-cut veya frozen section biyopsiler ve son olarak görüntüleme yöntemleri lenf nodlarının tutulumunu saptama amacıyla kullanılmaktadır.

Görüntüleme yöntemleri arasında PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi) ile hem anatomik hem de fonksiyonel bilgiler elde edilebilir. FDG (F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz)- PET/BT jinekolojik malignitelerde tümörün tedavi öncesi evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrasında rezidü hastalığın belirlenmesi ve nüks hastalığın saptanması amaçlarıyla kullanılmaktadır. F18-Fluorodeoksiglukoz kullanılarak yapılan Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) ve BT entegre edilmiş PET (PET/BT) ile fonksiyonel görüntüleme her ne kadar kılavuzlarda yer almasa da, son zamanlarda giderek yaygın kullanım alanı bulmaktadır.

Bu tez çalışmasında jinekolojik onkoloji pratiğinde kullanımı giderek yaygınlaşan PET-BT'nin üçüncü basamak bir merkezde, tüm jinekolojik kanserlerin lenfatik metastazlarını saptamada; duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerlerinden yola çıkılarak tanısal değerini kontrol etmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kadın Genital Sistemin Lenfatik Drenajı

Pelvik organları drene eden lenf nodları ve damarları sayı ve dağılım olarak oldukça değişkenlik göstermekle birlikte iltisaklı gruplar halinde organize olurlar. Lenf nodları arasındaki çok sayıda bağlantılar nedeniyle lenfatik akışı dolayısıyla malignitenin de yayılımı öngörülemez nitelik kazanmaktadır. Bu bağlamda lenfatik drenaj ve dağılım hakkındaki elde kalan bazı genellemeler halen kullanışlıdır.

Pelvik lenf nodları aşağıda sıralandığı şekliyle gruplandırılır;

- eksternal iliak
- internal iliak
- common iliak
- medial sakral
- pararektal

İnternal ve eksternal iliak nodlar eşlik ettikleri damarlar boyunca konumlanmış olup, common iliak nodlar aracılığıyla aortaya drene olurlar. Eksternal iliak nodlar, inguinal nodlar aracılığıyla tüm bacak lenfini drene ederler ve arterin lateralinde (anterosuperior), ven-arter arasında (intermediate) ve venin medialinde (posteromedial) lokalizedirler. Bu zincirin distal ucu derin inferior epigastrik damarlarla, dolayısıyla eşlik eden lenfatiklerle direk ilişkilidir. Benzer şekilde obturator sinir ve damarların kanala girdiği bölgede konumlanan nodlara da obturator grup lenf nodları denmektedir.

İnternal iliak nodlar pelvik organların ve internal iliak damarın posterior dalından beslenen gluteal alanın lenfatik drenajını temin eder. Bu nodlar çok sayıda viseral damar dallarının aralarına serpiştirilmiş olarak adipoz dokuya sarılı halde bulunurlar. Bu grubun büyük boyutlu ve sayısal çoğunluğu lateral pelvik duvara yayılmış olarak bulunurken daha küçük olan diğer nodlar damarlar çevresinde konumlanmıştır. Bu nodlar yakın ilişkide olduğu organın ismiyle anılırlar (örneğin; parauterin). Bununla birlikte, teorik ve cerrahi pratikte bu lenf nodla için kati tanımlama

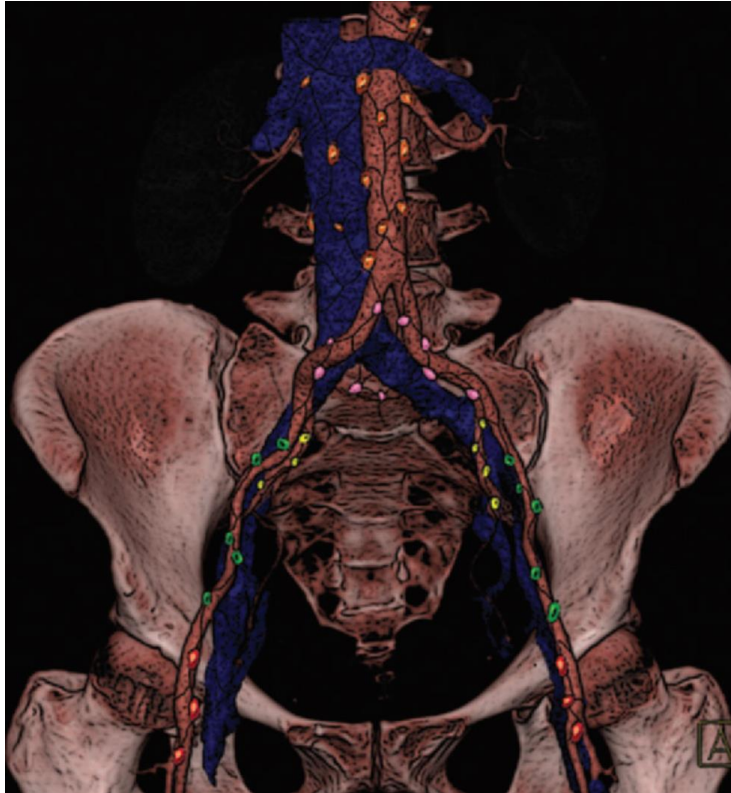
hem güç, hem de faydalı görünmemekte, çoğunlukla interiliak lenf nodları olarak adlandırılmaktadır.

Uterusun lenfatik drenajı, uterusu pelvise bağlayan ligamanları takip etme eğilimindedir. Buna göre kardinal ve uterosakral bağlar internal iliak, round ligament ise eksternal iliak lenf nodlarıyla daha yoğun ilişki içindedir. Böylece uterin kanserler superfisyal inguinal, paraaortik veya lateral sakral lenf nodlarına da metataz yapabilmektedir. Uterus ve overlerin benzeşen lenfatik drenajı, iki farklı kanserin benzer lenfatik metastaz paternini açıklayıcıdır.

Vajina, embriyolojik kökeniyle ilişkili olarak iki farklı yolla lenfatik drenaj alır. Üst üçte ikilik bölüm mesaneyle birlikte uterusu da drene eden internal iliak gruba, distalde kalan bölümse distal üretra ve vulvayla birlikte inguinal gruba drene olur. Pratikteyse anatomik olarak keskin bir sınır koymak mümkün değildir.

Common iliak nodlar, damarların önünde, arkasında ve lateralinde konumlanmış olarak bulunurlar ve aorta ve vena cava nodlarına drene olurlar.

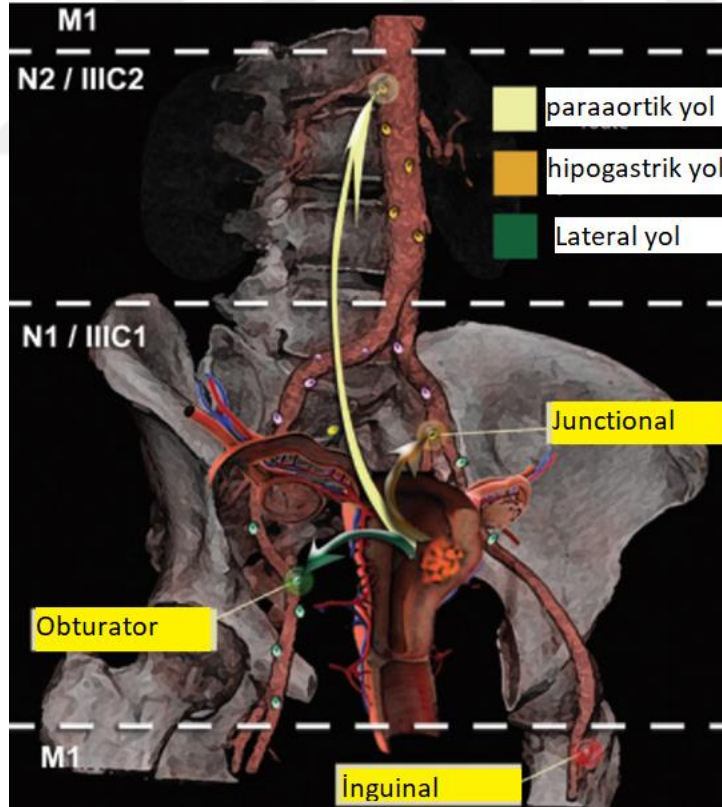
Şekil 1: Kadın genital kanserlerin izlediği genel lenfatik yayılım yolları (78)



### 2.1.1. Uterus Kanserlerinde Lenf Nodu Metastazı

Uterus kanserleri üç farklı yolla lenfatik yayılım gösterir. Paraservikal, parametriyal lenfatiklerle pelvik, ovaryan lenfatiklerle paraaortik ve round ligament boyunca inguinal lenf nodlarına yayılabilir (şekil). Tümörün yerleşim bölgesi en önemli unsur olmakla birlikte lenfatik yayılımın karmaşıklığı nedeniyle çoğu kez öngörülemez bir tarz söz konusudur. Bu nedenle çoğu kez patlayıcı tarzda her yöne mikro tümör embolileri yayıldığı varsayılmaktadır. Paraaortik ve pelvik nodlar reyonel lenf nodları (N) olarak kabul edilmektedir, ancak inguinal nodlar uzak metastazı (M) işaret eder.

Şekil 2. Uterus kanserlerinin lenfatik yayılım şeması; renal ven seviyesi üstünde kalan paraaortik ve inguinal ligament altında kalan nodal tutulumlar uzak metastaz (evre IV) kabul edilir (78)



Bu yolların içinde uterin fundus ve serviks kanserleri en sık pelvik lenf nodlarını tercih eder. Paraaortik metastazlar nadiren infundibulopelvik ligament aracılığıyla tek başına olabilsede sıklıkla pelvik nodal tutulumun devamı olarak

konkomitant tarzda gelişir. Boronow ve ark. GOG (Gynecologic Oncology Group) çalışma raporunda izole paraaortik metastaz insidansını %1.5 olarak bildirmişlerdir (5).

Endometriyum kanserlerinin %75-80'i tanında anında FIGO evre 1'de olduğu için sağkalım %90'ın üzerindedir (6). Lenf nodu metastazı ekstrauterin yayılımın en sık görülen formudur. Lenf nodu metastazı varlığı cerrahi evreyi 3'e yükselten çok önemli bir prognostik faktör olup sağkalımı doğrudan etkilemektedir. Yüksek histolojik grade, lenfovasküler boşluk invazyonu, derin miyometriyal invazyon ve serviks tutulumu lenf nodu metastazı riskini artıran değişkenlerdir (7). Tutulan lenf nodlarının dağılımı da sağkalım ve rekürrens oranlarıyla yakın ilişkilidir. Paraaortik nodal metastaz, pelvik tutulumu göre evreyi daha da artırdığı üzere kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Tablo 1. FIGO evrelerine göre jinekolojik kanserlerin nodal tutulum oranları (8).

Kanser	FIGO Evresi			
	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Over	6,5-24	20-40,7	40-74	59-88
Endometriyum	4,7-13	4-20	7-55	-
Serviks	<1-16	4-38	-	-
Vulva	10	26-30	64-67	89-100

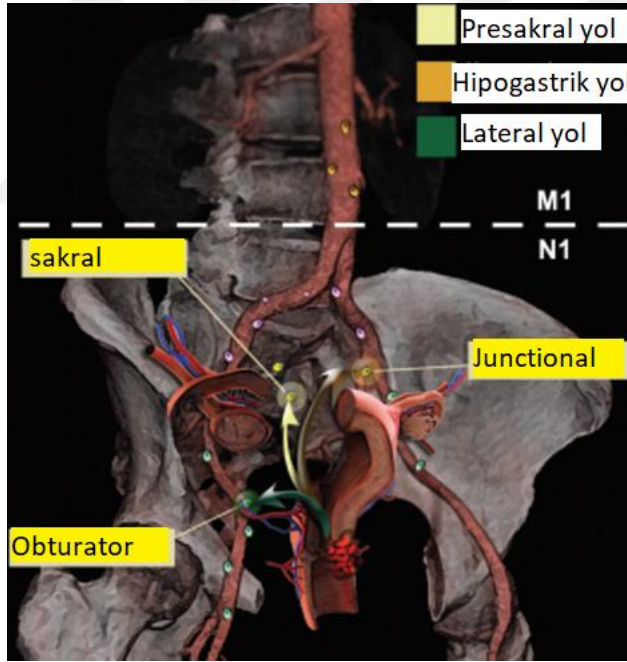
Lenf nodu tutulumu TNM sınıflamasında evreyi (T) artırmakta olup pelvik (hipogastrik, obturator, eksternal, internal ve common iliak) nodal tutulum N1, paraaortik nodal tutulum N2 ve inguinal nodal tutulum M grubuna bölünmüşlerdir. Lateralite sınıflandırmada etkisiz bulunmuştur. Çoğu prospektif çalışmada eksize edilen nod sayısı ile sağkalım arasında ilişki gösterilmekle birlikte TNM sınıflamasında nod sayısına yer verilmemiştir.

### 2.1.2 Serviks Kanserinde Lenf Nodu Metastazı

Serviks kanseri üçüncü en sık rastlanan jinekolojik kanserdir. Beklenen sağkalım oranları evre bir için %92, evre 4 için %17 civarında olup lenfatik metastaz varlığı sağkalımı direkt etkileyen olumsuz bir prognostik faktördür. Serviksin lenfatik drenajı

en yoğun olarak lateral pelvik duvar ve hipogastrik rotayı izler. Eksternal iliak zincirin medialinde bulunan obturator nodlar lateral pelvik duvara erişim için sentinel konumdadır. Hipogastrik damar dalları periferinde konumlanan hipogastrik nodlarsa eksternal ve internal iliak nodlar arasında bağlantıyı üstlenir. Uterosakral bağları takip eden zincir sayesinde zamanda presakral lenf nodlarına, oradan da common iliak lenf nodlarına da yayılım görülebilir (9). Eksternal ve internal iliak nodlardan oluşan pelvik lenf nodları reyonel nodlar olarak kabul edilir ve paraaortik nodlar teorik olarak izole tutulum göstermezler, bir başka deyişle pelvik tutulum olmaksızın paraaortik tutulum beklenmez.

Şekil 3. Serviks kanserinin lenfatik yayılım şeması. İnternal ve eksternal iliak damarların drene ettiği nodlar junctional nodlarda kavuşarak common iliak, oradan da paraaortik lenf nodu metastazı yapabilirler (78)



Serviks kanserinde lenf nodu metastazı primer tümör (TNM sınıflamasında T) ve parametrial tutulumuyla yakından ilişkilidir. Buna göre tümörün boyutu, lenfatik metastaz riskiyle doğru orantılıdır ve olguların %6'sı 2cm'nin altında, %36'sıysa 4cm'nin üzerindedir (10). Endometriyum kanserinin aksine serviks kanserleri klinik olarak evrelendirilir ve bu durum beraberinde belirsizliklerden kaynaklanan bir takım sorunları da getirir. Bir seride evre 3 serviks kanserlerinin %65'inin eksik veya fazla evrelendirildiği bildirilmiştir (11). Bu sorunun çekirdeğinde de lenf nodlarının

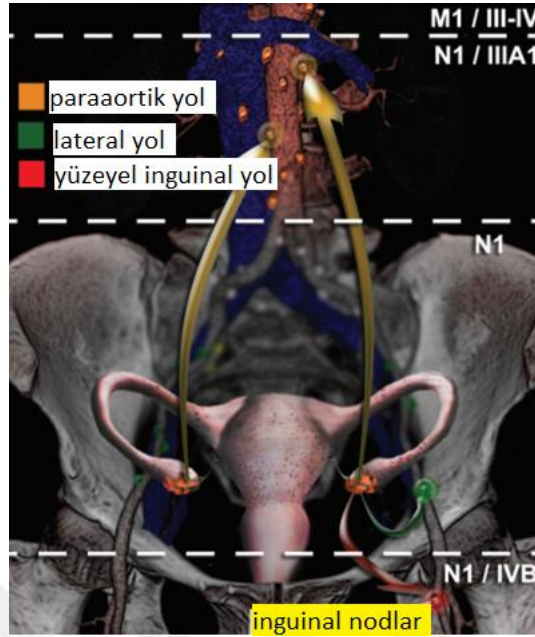
saptanmasındaki zorluklar yatmaktadır. Öte yandan lenf nodu metastazının varlığının doğru bir şekilde saptanması adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin gerekliliği ve modalitesini belirleyeceğinden oldukça önemlidir. Günümüzde cerrahi evreleme, morbiditelerine rağmen lenf nodu metastazını saptamada halen altın standart olarak uygulanmasına rağmen FIGO evrelemesinde yeri yoktur (12) (Tablo 1). Metastatik lenf nodlarının cerrahi eksizyonu sağkalımı artırmakta, bu nedenle preoperatif görüntüleme daha da öne çıkmaktadır (13). TNM sınıflamasında nodal tutulum lateraliteden bağımsız olarak N1 kabul edilmektedir. Lenfatik tutulumun saptanmasının en büyük etkisi konkomitant radyoterapinin planlanmasında esansiyel olmasından ötürü inoperabl kabul edilen hastalar üzerinedir.

### **2.1.3. Over Kanserinde Lenf Nodu Metastazı**

Over kanserinin primer lenfatik yayılımı pelvik ve paraaortik lenf nodlarıdır (şekil 3). Overin lenfatikleri ovaryan vene eşlik ederek paraaortik lenf nodlarına drene olurlar. Sağda sentinel lateral parakaval ve interaortokaval nodlardan lumbar vertebral nodlara, solda sentineli renal ven etrafında konumlanan paraaortik nodlara akış söz konusudur (9). Pelvik yayılım uterin ven dallarından broad ligament boyunca eksternal iliak lenf nodlarına doğrudur. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte common iliak lenf nodlarında pelvik ve paraaortik metastazlar birleşirler. Erken evre hastalıkta dahi izole retroperitoneal lenfatik tutulumun olması, primer rotanın paraaortik nodlara doğru olduğu izlenimini vermektedir (14). Rejyonel nodlar; pelvik, inguinal ve paraaortikleri kapsar. Hastalığın ilerlemesiyle doğal akışın gerektirdiği üzere sisterna şili ve torasik duktus yoluyla supradyaframatik nodlar da atake olurlar. Round ligamenti izleyen lenfatikler aracılığıyla da karın duvarı ve inguinal nodlara yayılım da gelişebilir (15).

Over kanserlerinin büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturmakta, olguların %84'ü tanı anında retroperitoneal lenfatik tutulumdan bağımsız olarak evre 3 olarak gruplandırılan 2cm'nin üzerinde ekstrapelvik metastatik tümörü olanları yansıtmaktadır. Lenfatik tutulum yaygındır ve özellikle ileri evre (evre 3 ve 4) olguların %40 ile 88'inde pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu bildirilmiştir (Tablo 1).

Şekil 4. Over kanserlerinin lenfatik yayılım şeması (78)



FIGO, over kanseri evrelemesinde yaptığı güncellemede retroperitoneal lenf nodu tutulumu olan ancak peritoneal tutulumu olmayan hastaları evre 3 A1'e ayırmıştır. Zira peritoneal karisimatozu olmaksızın sadece lenfatik tutulum gösteren olgularda sağkalım %58-84 arasındayken, peritoneal karsinomatozun eşlik etmesi durumunda %18-36'a inmektedir (14). Ancak olguların sadece %10'luk kısmı evre 3A1'de toplanmaktadır. Güncellenmiş evrelemede pelvik lenf nodları hesaba katılmamış, ve inguinal metastazlar tekraren evre 4B olarak kabul edilmiştir. Mevcut sınıflamada renal venin üstündeki paraaortik metastazların durumu da soru işareti olarak kalmıştır (16). Metastatik lenf nodlarının haritalanması, hastalığın seyri sırasında nükslerin görülebileceği yerlerin erken saptanması konusunda da yol göstericidir.

#### 2.1.4. Vulva Kanserinde Lenf Nodu Metastazı

Tüm kadın genital sistem kanserleri içinde %4'lük bölümü oluşturan vulva kanseri erken dönemde ilişkili olduğu lokal dokulara, daha sonra lenfatik yolla ve daha nadiren de hematojen olarak yayılır (17). Lenf nodu pozitifliği en önemli prognostik faktör olup tutulum olmadığında %90'larda olan toplam sağkalım tutulum varlığında dramatik bir şekilde %50'ye düşmektedir (18).

Vulva kanseri, homoloğu olan penis kanserlerine benzer şekilde süperfisyal inguinal nodlar aracılığıyla yayılır. Bu grubun sentineli safenofemoral nodlar olup buradan derin inguinal lenf nodlarına yayılım gösterebilirler. Sekonder drenaj ise eksternal iliak lenf nodlarına olmaktadır. Vulvanın lenfatik drenajı orta hatta birleşen çok sayıda lenfatik anostomozlar aracılığıyla gerçekleşir. Bilateral lenfatik ağ, aynı zamanda kontralateral lenfatik metastazlara da zemin hazırlayabilmekte, bu nedenle pekçok olguda lenf nodu metastazı bilateral olabilmektedir (9). Öte yandan lateral lezyonlar ipsilateral, orta hat lezyonlar da bilateral tutulum yapma eğilimindedir. Olguların %15'lik bölümünü kaprayan klitoral tümörler, hipogastrik yolla eksternal iliak nodlar başta olmak üzere pelvik lenf nodu metastazı yapabilmesine rağmen inguinal tutulum olmaksızın pelvik lenf nodu metastazı oldukça nadirdir (19).

Diğer genital kanserlerde olduğu gibi primer tümörün boyutu (T) ile lenf nodu pozitifliği arasında doğrusal bir ilişki vardır (20). Lenf nodu tutulumu varlığının yanı sıra tutulan lenf nodunun boyutu, sayısı ve ekstrakapsüler yayılım olması da evrelemede yer almaktadır. 588 olgu ile yapılan bir GOG çalışmasında 5 yıllık sağkalım oranları; lenfatik metastaz olmadığına %90, üç veya dört lenf nodu metastazı varlığında %36 ve 6'dan fazla lenf nodu metastazı varlığında %0 olarak bildirilmiştir (21). Bir başka seride metastatik lenf nodlarının boyutu ve sağkalım arasında ilişki incelenmiş, boyut; 1-5 mm arasındayken sağkalım %90, 5-15 mm arasında %45, 15mm üzerindeyse %20 olarak bildirilmiştir. Aynı seride ekstrakapsüler yayılım olmaması halinde %85 olan sağkalım oranının ekstrakapsüler yayılım olduğunda %25'e gerilediği de yayınlanmıştır (22). Bilateraliteye sağkalıma etki etmediği pekçok çalışmayla gösterildikten sonra güncellenmiş FIGO evrelemesinde devreden çıkarılmakla birlikte TNM sınıflamasında N2 hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Öte yandan FIGO ve TNM sınıflandırmaları lenf nodu tutulumunu benzer şekilde sınıflamaktadır. Her iki sistemde de metastatik nodların boyutu, sayısı, ekstrakapsüler tutulum varlığı, ülserasyon ve çevre dokulara fiksasyon göstermesi hesaba katılmaktadır (23). İnguinal lenf nodu tutulumu (lokorejyonel metastaz olarak) evre 3'te yer alırken TNM sınıflamasında N1 veya N2 olarak sınıflandırılır (Tablo 2).

Her iki sınıflandırmada pelvik lenf nodu metastazı ilerlemiş hastalığı temsil eder (FIGO için evre IVB, TNM için M1). FIGO evrelemesi cerrahi olarak yapılmasına rağmen preoperatif olarak inguinal nodların görüntüleme yöntemleriyle taranması önerilmektedir (12). Buna göre şayet lenf nodu metastazı saptanırsa lenfadenektomi

yapılmayabilmekte ve direk radyoterapi verilebilmektedir. Tarama esnasında lenf nodu saptanmaması halinde de lenfadenektomi önerilmektedir. Düşük yanlış negatiflik oranıyla sentinel lenf nodu tekniği klinik pratikte lenfadenektomi öncesi yaygın olarak kullanılmaktadır (19).

Tablo 2: Jinekolojik kanserlerin TNM ve FIGO evrelemelerindeki sınıflaması

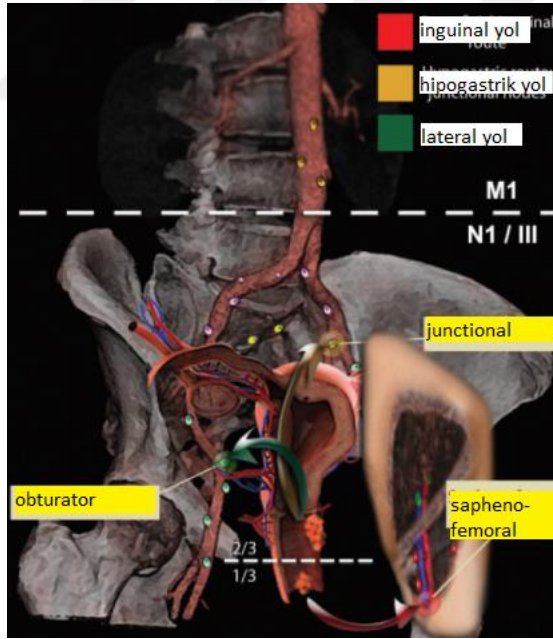
TNM Evresi	FIGO	Nodal Durum
Over Kanserleri		
N1		
	IIA1	Pelvik veya Paraaortik, lenf nodu boyutu: <10mm
	IIA1	Pelvik veya Paraaortik, lenf nodu boyutu: >10mm
	VB	İnguinal
Endometriyum Kanserleri		
N1	IIC1	Pelvik
N2	IIC2	Paraaortik +/- Pelvik
Serviks Kanserleri		
N1		Pelvik
Vajina Kanserleri		
N1	II	İnguinal +/- Pelvik +/- Paraaortik
Vulva Kanserleri		
N1	IIA	
N1a		Kısa aksı <5mm olan bir veya iki inguinal nod
N1b		Kısa aksı >5 mm olan bir inguinal nod
N2		
N2a	IIB	Üç veya daha fazla <5mm inguinal nod
N2b	IIB	İki veya daha fazla >5mm inguinal nod
N2c	IIC	İnguinal, Ekstrakapsüler yayılım
NIII	VA	Fikse, ülsere lenf nodu

### 2.1.5. Vajina Kanserinde Lenf Nodu Metastazı

Primer vajina kanseri tüm jinekolojik kanserlerin %1'ini oluşturan nadir bir tümör olup tüm vajinal kanserlerin de %20'lik bölümünü kapsamaktadır. Veriler kısıtlı olmakla birlikte tanı anında lenf nodu metastazı varlığı yüzde 16 ila 40 arasında bildirilmektedir (24).

Vajinal kanserin drenajı tümörün yerleştiği anatomik seviyeye bağlıdır. Üst üçte ikilik bölüm, serviksle benzer şekilde pelvik nodlara drene olur. Buna göre internal iliak ve obturator nodlar sentinel nodlardır. Arka duvarın bir kısmıysa rektal lenfatik damarlar vasıtasıyla sakral ve rektal lenf nodlarına drene olurlar. Alt üçte birlik kısım vulvaya benzer şekilde inguinal femoral nodlara drene olur. Buna bağlı olarak external, internal ve common iliak nodları kapsayan pelvik ve yüzeyel, derin ve femoral nodları kapsayan inguinofemoral nodlar, sınıflanırmada lokorejyonel kabul edilir.

Şekil 5. Vajina kanserlerinin lenfatik yayılım şeması



Sağkalımın en önemli prediktif faktörü evre olup evre 1 ve 2 için %77, evre 3 ve 4'te %56 olarak bildirilmiştir (25). FIGO evrelemesi klinik olarak yapılır. Evrelemede yer almayan görüntüleme yöntemleri anestezi altında muayene ile saptanması mümkün olmayan lenf nodu değerlendirmesi için önemli bilgiler sağlar. Lenf nodu pozitifliğinin değerlendirilmesi prognozu ve daha önemlisi primer tedavi modalitesini belirleyici

olması açısından oldukça önemlidir (26). TNM sınıflandırmasında pelvik ve inguinal nodlar lokorejyonel olarak sınıflandırılmış (N1) olup diğer jinekolojik kanserlerdeki gibi, lateralite hesaba katılmamıştır (Tablo 2)

## **2.2. PET-BT Görüntüleme**

### **2.2.1. PET-BT; Tarihçe ve Gelişim**

PET, tıp dünyasında ilk kez 1970'li yıllarda fizyoloji ve nükleer tıp alanında çalışmalar yürüten Michael Phelps ve Michel Ter-Pogossian ve arkadaşlarının önderlik ettiği çalışmalarla yer almıştır (27). Bu dönemde sadece klinik araştırmalar için kullanılmaktayken, 1995'te myokard perfüzyon sintigrafisinin klinik pratikte kullanılmaya başlamasıyla birlikte son 30 yıldır görüntüleme yöntemleri içinde altın çağına doğru ilerlemektedir. En önemli köşe taşıysa; Centers for Medicare and Medicaid (CMS)'in 1998 yılında soliter pulmoner nodüllerin tanınabildiğinden yola çıkarak akciğer kanserinin başlangıç değerlendirmesinde PET'i ilk basamak yöntem olarak tanımasıydı. Aynı yıl PET ile bilgisayarlı tomografi görüntülerinin hibridlenmesi düşünülmüş, 3 yıl sonra 2001'de kullanıma hazırlanmıştır. Günümüzde çeşitli şirketler tarafından gelişmiş tomografi cihazlarının yetenekleriyle PET'i hibridleyerek elde edilen cihazların görüntüleme alanında algoritma değiştiren başarısını görebiliriz.

### **2.2.2. PET-BT; Çalışma Prensibi**

PET/BT; insan vücudunda bulunan temel elementlerin pozitron yayan izotopları ile farmasötiklerin kombine edilmesi yoluyla elde edilen radyofarmasötikler aracılığıyla nekroz, vaskülerizasyon ve en önemlisi metabolizmasını değerlendirme kabiliyetindedir. Tomografik görüntülerle birleştirilerek elde edilen görüntüleme yöntemidir. Klinikte yaygın olarak kullanılan 4 pozitron yayıcı izotop vardır; Flor-18, Karbon-11 , Azot-13 ve Oksijen-15. Bu izotoplar biyomoleküllere doğrudan yer değiştirme yoluyla kolayca girebilmektedir (28). Bu moleküller radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izleyerek ışın yaymaya devam ederler. Bu sayede, vücut içerisinde takip edilen bu yayınlar ve katıldıkları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesiyle PET-CT elde edilir. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle

yapılan PET/BT görüntüleme çalışmalarında işaretlenmiş glukoz, amino asit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır (29).

Günümüzde PET/BT çalışmalarında en sık Flor-18 -2-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) kullanılmaktadır. Flor-18 in yarı ömrü 109.8 dakikadır. Diğer pozitron yayıcısı radyonüklidlere oranla yarı ömrünün uzun olması nedeniyle tercih edilmektedir (30).

PET/BT görüntüleme kullanılan radyofarmasötüğün perfüzyonu, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması ve nükleik asit metabolizması gibi biyokimyasal, metabolik veya fonksiyonel parametreler invivo görüntülenebilir. Ancak günümüzde rutin uygulamada en çok kabul gören ve uygulanan PET/BT yöntemi glukoz metabolizmasının izlenmesidir (31).

Tutulumun fazla olmasıyla daha yüksek ışın yayan alanlar tomografi cihazında taranarak vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve sayı ile ilgili önemli veriler elde edilmektedir.

FDG üriner yolla atılır, buna bağlı olarak böbrek ve mesanede yoğun aktivite izlenir. Gonadal organlarda, menstrüasyon sırasında uterusu, hormon replasman tedavisi veya emzirme durumunda meme dokusunda da değişik düzeyde FDG tutulumu olabilir (32).Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren kadınlarda meme dokusunda da değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir.

### **2.2.3. PET-BT; Avantajları ve Dezavantajları**

Karsinogenez sürecinde fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler yapısal değişikliklerden daha önce ortaya çıkar. Bu nedenle PET/BT ile erken tanı ve hedefe yönelik tedaviye bağlı sağkalım avantajı sağlanabilir. Daha ötesi, tedaviye yanıtın değerlendirmesinde erken dönemde tedavi yanıtının olmadığı durumlarda tedavi rejimi değiştirilip hem ilaçların olası komplikasyon ve yan etkilerinden korunulur hem de tedavide başarı şansı artar. Cerrahi açıdan inoperabilite kriterleri elde edilerek gereksiz masraf, iş gücü ve zaman kaybı önlenir, hastalar gereksiz bir cerrahinin getireceği olası mortalite ve morbiditeden korunur. PET-BT ile, diğer yöntemlerin avantajlarına ek olarak onkolojik olguların evrelendirilmesinde birden fazla test ile sağlanabilecek veriler tek bir görüntüleme elde edilebilir. Bu sayede hastanın alacağı iyonizan radyasyon dozu minimuma indirgenir (33). PET-BT ile akut radyasyon hasarı beklenmez, olası kronik radyasyon hasarı ise minimaldir. Radyofarmasötik maddeler

önerilen tanısal dozlarda, sistemik olarak uygulandığında belirgin yan etkisi olmayan, güvenilir ajanlardır.

Öte yandan PET ve BT arasında yapıların pozisyonundaki farklılıklara bağlı yanlış çakıştırma (misregistration) veya çekim sırasında oluşan artefaktar nedeniyle lezyonun lokalizasyon ve metabolik fonksiyonu hatalı değerlendirilebilir. Bu sorun özellikle akciğer kanserinde değerlendirmeyi güçleştirebilmektedir. Yoğun glikoz kullanan dokularda (beyin, karaciğer, myokard, iskelet ve düz kaslar, diafragma altı ve üstündeki kahverengi yağ dokusu) değişken oranlarda fizyolojik FDG tutulumu görülebilir. Barsak, üriner traktus, tükürük bezleri ve kaslardaki fizyolojik FDG tutulumu bu bölgelerdeki lezyonları maskeleyebilir. Furosemid, diazepam ve laksatif uygulaması sonrası fizyolojik tutulum azaltılabilir.

FDG, maligniteye özgün bir ajan değildir, PET/BT görüntülerinde saptanan hipermetabolik odaklar her zaman tümöral bir odağı yansıtmayabilir. Akut ve granüloamatöz enfeksiyon odakları sık rastlanılan yanlış pozitiflik sebepleridir. Bazı aktif enfeksiyonlar veya enflamatuar hastalıklar yoğun şekilde FDG tutulumu göstererek yüksek SUV ölçümleri ile yanıltıcı sonuçlar oluşturabilirler. Bu lezyonlarda artmış FDG tutulumunun sebebi enflamasyon sahasındaki granülosit ve makrofajlarda yoğun FDG kullanımınıdır. Cerrahi sonrası yara iyileşmesi esnasında oluşan granülasyon dokusundaki enflamatuar hücreler artmış FDG tutulumuna neden olabilir. Radyoterapi alan dokularda tümör hücrelerinde ve çevre dokuda enflamasyona bağlı artmış tutulum gözlenebilir. Bu sebeple RT sonrası inceleme yapmak için 2-3 ay kadar beklenilmesi önerilir (34,35). Bu durumlarda ayırıcı tanı amacıyla enjeksiyondan bir saat sonra yapılan rutin çekim sonrası şüpheli alanlardan geç (2. saat) görüntüler alınabilir. Tümörlerin FDG uptake miktarı zamanla artma eğiliminde iken, enflamasyonda FDG uptake miktarı sabit kalır ya da zamanla azalır (36). Son olarak PET-BT; günümüzde maliyet açısından diğer tetkiklere göre dezavantajlı konumdadır.

## **2.3. Jinekolojik kanserlerde PET-BT Uygulamaları**

### **2.3.1. Serviks Kanserinde PET-BT Uygulamaları**

Primer serviks kanseri evrelemesinde PET-BT kullanımı kılavuzlarda yer almamıştır. Retrospektif ve görece düşük hasta sayılarıyla yapılan çalışmalarda yaygın

hastalığın tanısında PET-BT'nin başarılı olduğu gösterilmiştir (37). Tedavi başarısını öngörümde PET-BT'nin yerini sorgulayan başka bir çalışmada evre farketmeksizin servikal kanser tanısı alan 287 vaka SUVmax oranlarına göre üç gruba ayrılmış ( $\leq 5.2$ ;  $>5.2$  to  $\leq 13.3$ ;  $>13.3$ ), SUV max oranının sadece tedaviye yanıtı değil uzak metastaz ve rekürrens ihtimalini belirlemede de etkin bir marker olduğu gösterilmiştir. Nodal tutulumun değerlendirilmesinde tomografi cihazının yeterliliği çerçevesinde önemli veriler elde edilmektedir. Tek başına PET ile yapılan değerlendirmelerde boyuta bağlı da değişebilen %25 ile %65 arasında duyarlılık oranları bildirilmişken tomografi ile hibridlenen yeni analizlerin MR ile karşılaştırıldığı bir yayında aynı spesifikite oranlarına rağmen sensitivenin %30'dan %57'ye yükseldiği gösterilmiştir (38,39,40). Erken evredeki olgularda daha yüksek oranların elde edildiği başka bir çalışmada lenf nodu boyutundan bağımsız toplam lenf nodu saptama duyarlılık, özgünlük, PPD ve NPD oranlarını sırasıyla %72, %99.7, %81, %100; 0.5 cm üstündeki nodlar için %100, %99.6, %81, %100 ve %99.6 olarak bildirmişlerdir (41). PET ve MR'ın prognostik değerini kıyaslayan 203 olgulu bir araştırmada PET-CT'nin prognozu belirlemede klinik evreden de etkili bulunan major prognostik kriter olduğu vurgulanmıştır (42). Benzer başka bir çalışmanın sonucuna göre tedavi sonrası PET-BT'de metabolik aktif tümör yoksa 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %92, parsiyel cevap varsa %46 olarak bildirilmiştir (43). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde PET'in servikal kanser yönetiminde oldukça faydalı bilgilerle yönlendirici olabileceğini düşündürmektedir.

Servikal kanserlerin restagingi ve rekürrenslerin saptanmasında PET'in yeri sınırlıdır. Ek olarak görece iyi prognozlu ve salvaj tedavi olanağı olan hastalarda nüks odağının doğru belirlenmesi sayesinde salvaj tedavisi ve kemoterapi arasındaki tercihte belirleyicidir. PET'in uzak metastazların gösterilmesinde BT ve MR'dan daha duyarlı olmasına rağmen lokal lezyonların tanısında yöntemler arası fark yoktur (44).

Özetle PET-BT'nin serviks kanserinde kullanımı ile ilgili kılavuzlara yerleşmiş bir alan bulunmamakla birlikte son yıllarda sayısı giderek artan olumlu sonuçlara dayanarak özellikle tedavinin monitorizasyonu, prognoz tayini ve nüks veya metastazların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **2.3.2. Endometriyum Kanseri ve Uterin Sarkomlarda PET-BT**

Endometriyum kanseri genellikle erken evrede tanı alan ve iyi prognoz gösteren bir tür olmakla birlikte tanı anında ileri evrede olan veya nüks olgularında sağkalım

kötüdür. Tanı anında lenf nodu tutulumu oranı %20'dir, bu kesimin dışında kalan tüm olgular gereksiz lenfadenektomi ve buna bağlı morbidite ihtimali taşır. Bu nedenle tanı anında lenf nodu tutulumunun saptanabiliyor olması çok önemlidir. Günümüzde bu ihtiyacı preoperatif değerlendirme sürecinde karşılayabilecek altın standart bir yöntem yoktur. Konvansiyonel görüntüleme ile PET-BT'nin kıyaslandığı bir çalışmada, PET-BT %86.7 özgüllük, %77.8 doğruluk oranıyla diğer tekniklerden üstün olmasına rağmen, duyarlılığın yalnızca %50'lerde kaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte lezyon boyutu 10mm ve üstünde olduğunda, duyarlılık dramatik olarak %93.3'e yükselirken 4mm ve altındaki lezyonlarda %16'ya kadar düşmektedir (45).

Nüks endometriyum kanserli 31 olguda yapılan bir araştırmada PET-BT'nin relapsları saptamada gösterdiği duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranları sırasıyla %100, %94.7, %92.3 olarak bildirilmiş, olguların %22.6'sında tedavi seçeneği değiştirecek bulgulara ulaşıldığı vurgulanmıştır (46). Buna ek olarak primer yaygın hastalığın tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde de PET-BT yaygın olarak kullanılmakta, güvenilir sonuçlar vermektedir.

Tüm uterin kanserlerin %5'lik kesimini temsil eden uterin sarkomların primer ve rekürren hastalıklarının görüntülemesinde kılavuzlar BT ve MR'ı öncelikle önermektedir.

### **2.3.3. Over Kanserinde PET-BT**

Epitelyal over kanseri, over kanserlerinin en sık görülen histolojik tipidir. Klinikte tipik belirtiler vermediği için tanı anında sıklıkla ileri evrededir. %75 olguda relaps görülürken en sık metastazları intraabdominal ve direkt yolla gösterir. Son yıllarda PET-BT, tanı anında hastalığın yaygınlığı ve operabilitesiyle ilgili sağlayabileceği potansiyel ek bilgiler sayesinde, primer tedavi seçeneğinin belirlenmesi, tedaviye yanıt ölçümü ve relapsların lokalize edilmesi amaçlarıyla yaygın kullanım alanı kazanmıştır. Adneksiyal kitlesi olan 50 olgu üzerinde yapılan bir araştırmada, PET-CT'nin lezyonun değerlendirmesinde ultrasonografiye önemli katkısı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada cerrahi evreyle uyum incelenmiş, PET-BT'nin tek başına BT'den daha üstün olduğu (%69 vs. %53), daha ötesi; upstage olarak predikte ettiği 6 olgunun 4 tanesinde doğruluğa ulaştığı belirtilerek yaygın hastalığın değerlendirilmesinde kullanım avantajı taşıdığı vurgulanmıştır (47). 133 epitelyal over kanserli olgu üzerinde yapılan bir başka görüntüleme çalışmasında PET-BT'nin konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine katkı

yaptığını vurgulamış, malignite ayırımında %92'lik doğruluk oranıyla USG (%83) ile BT veya MR (%74)'a üstünlüğü gösterilmiştir (48). Aynı çalışmada PET-BT verileri, cerrahi evreleme bulgularıyla %78'lik uyumlu bulunmuş, 95 olgunun %15'inde beklenmeyen ekstraabdominal lenf metastazlarını da ortaya çıkardığı belirtilmiştir. İlginç olarak, vakaların %3'ünde tesadüfen meme, tiroid gibi organlara ait senkron tümörleri tesbit ettiği de gözlenmiştir. USG ile malignite düşündürülen olgulara yönelik çekilen PET-BT sonuçlarını derleyen bir yayındaysa malignite tanısında %100 duyarlı, %92 özgüllük elde edildiğini bildiren yazarlar, PET-BT'nin getirdiği ek bilgiler sayesinde cerrahi öncesi uygulanmasını tavsiye etmişlerdir (49). Burada vurgulamak gerekir ki; PET-BT'nin sağladığı avantajların kullanım faydasını, uygulayıcı merkezin imkanları ve primer tedavide neoadjuvan yöntemi uygulama sıklığı belirleyecektir. Neoadjuvan tedavi ileri evrelerde tercih edildiğinde bu avantajların faydası da tartışılır niteliktedir.

Peritonitis karsinomatosa olgularında durum PET-BT aksine değişmektedir. Çekim tekniğinden kaynaklanabilecek sorunları, mesane, barsak hareketleri ve fizyolojik tutulumuna bağlı karışıklıklar ve yüksek maliyet gibi nedenlerle tek başına BT önerilmektedir (59). Öte yandan bir başka çalışmada PET-BT'nin peritonitis karsinomatosa tanısında BT'ye göre duyarlılığında ve pozitif prediktivite oranında üstün olduğu bulunmuş, periton biyopsisi alınamadığı veya uygun olmadığı durumlarda kullanışlı olabileceği de bildirilmiştir (51).

Nükslerin oldukça yaygın olduğu over kanserinin relapslarına yönelik görüntüleme yöntemleri içinde PET-BT diğer tüm yöntemlere göre üstündür. Mikroskopik implantlar nedeniyle negatif prediktif değer düşmesine rağmen bir çalışma PET-BT'nin relapsları saptamada %84.6 duyarlılık, %100 özgüllük, %86.3 doğruluk oranlarına ek olarak lezyonu daha hassas lokalize ederek biyopsi imkanını kolaylaştırması sayesinde oldukça kullanışlı olduğunu göstermiştir (52). Bir diğer kullanım alanı, nüks olguların olası cerrahiye adaylığını değerlendirmektir. Bir çalışmada CA-125'i yüksek bulunarak nüks şüphesiyle elde edilen PET görüntülerinin %94 özgüllük ve %82 pozitif prediktif değere karşın mikroskoik implantlara bağlı düşük sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir (53). PET –BT, diğer yöntemlere ek olarak kullanıldığında bir çalışmaya göre olguların %60'ında tedavi planında değişikliğe götürecek bilgiler vermekte, tümör yükünü fazla bulduğu olguların da 12 ay içinde progrese olma riskinin daha yüksek olduğunu da göstermektedir (54).

Veriler günümüz koşullarında değerlendirildiğinde PET-BT'nin diğer yöntemlere göre tanısal doğruluk, tedaviyi yönlendirme kabiliyeti ve klinik uyum açılarından üstünlükleri gösterilmesine rağmen erişilebilirlik, maliyet ve kendine özgü dezavantajları nedeniyle seçilmiş hasta grubuyla sınırlandırılması önerilen bir konumu vardır.

#### **2.3.4. Vulva Kanserinde PET-BT Kullanımı**

Nadir kanserler arasında yer alan vulva kanseri en sık yassı hücreli tipte görülür ve tanı anında kasık lenflerinin tutulumu sağkalımı belirlemede en önemli parametredir. Lenfatik metastazın olmadığı durumda %90 olan beş yıllık sağkalım oranı, üç veya daha fazla metastatik nod varlığında %12'ye gerilemektedir. Bu nedenle başlangıç klinik evrelemede lenf nodu tutulumunu saptayabilmek önem kazanır. Bu amaçla sınırlı etkinliğiyle orantılı olarak çalışma bazlı uygulanan sentinel lenf nodu tekniğine, teorik olarak alternatif olabilecek potansiyeli açısından PET-BT ile ilgili yeterli veri yoktur. Bir çalışmada inguinal metastazların taranmasında PET-BT hasta başına %80 özgüllük, %90 özgünlük, %80 PPD, %90 NPD sağladığı gösterilmiş, lenf nodu başına sırasıyla %67, %95, %86 ve %86 oranlarına ek olarak lenf nodu dışı metastazları da gösterebildiği bildirilmiştir (55). Bu verilere rağmen vaka sayılarının az olması ve prospektif çalışmaların yetersizliği nedeniyle PET-BT'nin kesinleşmiş bir kullanım alanı henüz yoktur.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler**

2018-2021 yılları arasında kliniğimizin jinekolojik onkoloji polikliniğine başvurarak opere olan jinekolojik kanser tanılı tüm hastalar tarandı. Taramada uluslararası tanı kodlarından C51, C52, C53, C54, C55, C56 kullanıldı. Hasta seçiminde, cerrahi prosedür bağlamında ilk tanı veya relaps farkı gözetilmeksizin lenfadenektomi uygulanmış olması esas alındı. Taranan olgular içinde operasyon öncesi PET-BT istenenler seçildi. Primer ve rekürrens farkı gözetilmeksizin tüm lenfadenektomi uygulanan vakalar çalışmaya dahil edildi. Operasyonda elde edilen materyallerin histolojik incelemesi deneyimli jinekopatologlar tarafından yapılmış

olup patoloji raporlarında bildirilen tanılar altın standart olarak kabul edildi. Hastaların yaşları, primer tanıları, eksizye edilen toplam lenf nodu sayıları, metastatik lenf nodu sayıları, PET-BT de pozitiflik bildirilen lenf nodu sayıları ve bunlara ait SUVmax değerleri tarandı. Lenf nodları bölgelerine göre pelvik, paraaortik ve inguinal olarak ayrımlandı.

### **3.2. PET-BT Protokolü**

Tüm olgulara kontrastlı genişletilmiş tam doz PET-BT işlemi uygulandı. FDG enjekte edilmeden önce tüm olguların 6 saatlik açlığı tamamlandı ve çekim öncesi kan şekerleri kontrol edilerek 150 mg/dL'nin altında olduğu teyit edildi. GE Discovery PET/CT 710, GE Healthcare, Waukesha WI marka cihaz ile tüm vücut incelemesi uygulandı. İntravenöz yoldan 270+40 MBq (210 – 360 MBq) FDG verilmesini takiben barsak işaretlemesi için 1000 mL oral kontrast madde içirildi. FDG enjeksiyonundan 50 dakika sonra bilgisayarlı tomografi çekilmesinin hemen ardından PET çekimi yapılarak PET ve BT görüntüleri bilgisayar ortamında birleştirildi. Görüntülerin yorumlanması onkolojik PET alanında en az 5 yıl deneyimi bulunan uzmanlar tarafından yapıldı.

### **3.3. Cerrahi Prosedürler**

Tüm vakalar PET-BT bilgileri ışığında beş yılın üzerinde deneyimli iki jinekolojik onkoloji cerrahisi uzmanı tarafından yapıldı. Primer cerrahi uygulanan endometriyum ve over kanserli olguların tamamına total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi (iki endometriyum kanserli olguya fertilitte koruyucu cerrahi gereği ooferektomi yapılmamıştır), peritoneal yıkama örnekleme, omental örnekleme veya total omentektomi, common iliak, eksternal ve internal iliak, obturator nodları kapsayan pelvik lenfadenektomi ve renal ven düzeyine kadar interaortokaval, retroaortik ve retrokaval nodlardan oluşan paraaortik lenfadenektomi (düşük riskli endometriyum kanserli olgular hariç) yapıldı. Serviks kanserli olgulara Tip III histerektomiyle birlikte pelvik +/- paraaortik lenfadenektomi uygulandı. Vulva kanserli olguların tamamına üç çizgi olarak bilinen modifiye radikal vulvektomi ve inguinal, safenofemoral ve derin femoral nodlardan oluşan inguinofemoral lenfadenektomi uygulandı. Tüm lenf nodları PET-BT'deki karşılıkları ile eşleştirildi.

### 3.4. İstatiksel Analizler

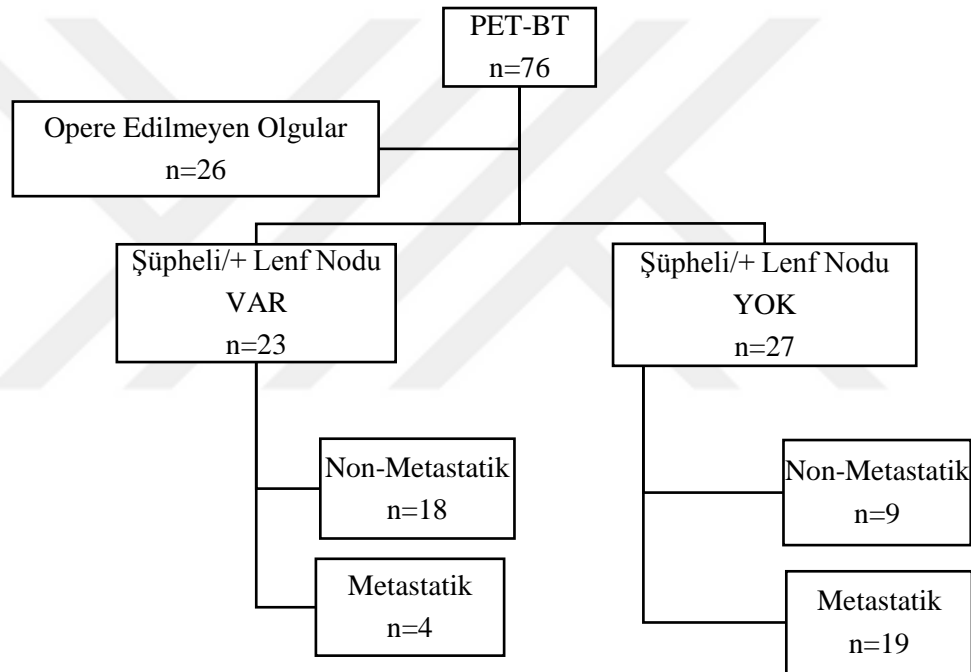
Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Karşılaştırmalar nod bazlı ve hasta bazlı olarak iki grupta yapıldı. Nod bazlı hesaplamalarda histolojik inceleme sonucu standart doğru olarak kabul edilerek PET-BT’de pozitif olduğu bildirilen nodlar doğruluk ve yanlışlıklarına göre gerçek pozitif, yalancı pozitif, gerçek negatif, yalancı negatif olarak tanımlandı. Buna göre standart formüller kullanılarak PET-BT’ye ait duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Hasta bazlı hesaplamalar tümörün primer histolojik tipine göre altgruplara ayrılarak yapıldı. Endometriyum, over, vulva, serviks kanseri tanılı olgular, tanılarına göre gruplandırılarak çıkarılan lenf nodlarının toplam sayısı, pozitif nodların sayısı, pozitif nodların ortalama suvMAX değerleri hesaplandı. Gruplarda bulunan hasta sayıları istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeniyle duyarlılık, özgüllük ve ortalama suvMAX değerleri gruplar arasında kıyaslamaya alınmadı. Ortalama SUVmax değerinin gerçek pozitif ve yalancı pozitif nodlar arasındaki nod bazlı olarak karşılaştırmaları fisher’s exact test uygulanarak yapıldı.

$p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmada PET-BT görüntülemesi olan ancak lenfadenektomi uygulanmayan 26 olgu çalışma dışı bırakıldı. Lenfadenektomi yapılan endometriyum, over, serviks ve vulva kanseri tanılı sırasıyla 25, 17, 4 ve 4 olgudan oluşan toplam 50 olguya ait veriler incelendi. Olgulara ait aynı tanı sıralamasına göre 577, 419, 28 ve 48 lenf nodundan oluşan toplam 1072 lenf nodu topluca ve pelvik gruba ait 750 ve paraaortik gruba ait 274 lenf nodu olarak analiz edildi. Çalışmanın akış şeması tablo 3'te özetlendi.

Tablo 3: Akış şeması



Yaşları 25-83 aralığında bulunan olguların ortalama yaşı 62,7 olarak hesaplandı. Olguların evrelerine göre dağılımı; evre 1'den başlayarak sırasıyla 22 (%44), 1 (%2), 21 (%42), 6 (%12) şeklindeydi. 45 olguya primer cerrahi, 5 olguya nüks cerrahisi uygulandı. Tüm olguların PET-BT çekimiyle operasyon günü arasında geçen gün sayısı ortalaması 15,3 gün olarak hesaplandı. Olguların yaş, evre, tanılarına göre lenfadenektomi sahaları ve çıkarılan nodlarının toplam sayıları tablo 4'te detaylandırılmıştır.

Tablo 4: Olguların yaş, evre, ve lenfadenektomi sahalarına göre çıkarılan toplam lenf nodu sayıları

	<b>Tüm Vakalar</b>	<b>Endometriyum Kanseri</b>	<b>Over Kanseri</b>	<b>Serviks Kanseri</b>	<b>Vulva Kanseri</b>
<b>Hasta Sayısı</b>	50	25	17	4	4
<b>Yaş (Ortalama)</b>	62,6	64,4	61,2	60,2	59,7
<b>Yaş Aralığı</b>	25-87	25-87	39-73	57-65	42-70
<b>VKİ (Ortalama)</b>	31,6	32,9	31,4	29,1	27,9
<b>Evre (FIGO)</b>					
<b>I</b>	22	18	1	2	1
<b>II</b>	1	1	-	-	-
<b>III</b>	21	6	10	2	3
<b>IV</b>	6	-	6	-	-
<b>Pelvik Lenfadenektomi</b>					
<b>hasta sayısı</b>	45	25	17	3	-
<b>lenf nodu sayısı</b>	750	418	308	24	-
<b>Paraaortik Lenfadenektomi</b>					
<b>hasta sayısı</b>	32	17	16	1	-
<b>lenf nodu sayısı</b>	274	159	111	4	-
<b>İnguinal Lenfadenektomi</b>					
<b>hasta sayısı</b>	-	-	-	-	4
<b>lenf nodu sayısı</b>	-	-	-	-	48
<b>PET-BT ile Operasyon Arası Süre (gün-ortalama)</b>	15,3	14,1	17,4	13,3	12,8
<b>Primer Cerrahi</b>	45	24	16	2	4
<b>Nüks Cerrahisi</b>	5	1	2	2	0

Duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk (accuracy) hesaplamalarında histolojik tanı altın standart olarak kabul edilerek PET-BT'ye ait gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif ve yalancı negatif lenf nodlarının tanılara göre toplam sayısal

değerleri tablo 4’te detaylandırıldı. Toplam 1072 lenf nodunun 104 (%9,7) tanesinde metastaz saptandı. Metastatik lenf nodlarının tanılarına göre dağılımı da tablo 5’te bildirildi.

Tablo 5: PET-BT ile saptanan gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif ve yalancı negatif lenf nodları ve histolojik olarak saptanan toplam pozitif lenf nodlarının tanılarına göre dağılımı

	<b>Endometriyum</b> (n=25)	<b>Over</b> (n=17)	<b>Serviks</b> (n=4)	<b>Vulva</b> (n=4)
<b>Gerçek Pozitif</b>	8	41	2	3
<b>Gerçek Negatif</b>	527	323	24	42
<b>Yanlış Pozitif</b>	14	14	2	2
<b>Yanlış Negatif</b>	4	44	0	1
<b>Total Pozitif</b>	12	86	2	4
<b>Total Negatif</b>	565	333	24	44

Tüm olgulara ait olgu başına düşen ortalama metastatik lenf nodu sayısı 2,08 olup, tanılarına göre ayrıştırıldığında olgu başına endometriyum kanserinde 0,48, over kanserinde 4,7, serviks kanserinde 0,5, vulva kanserinde 1 metastatik lenf nodu düştüğü hesaplandı. Bulgular tablo 6’te detaylandırıldı.

Tablo 6: Tanılarına göre olgu başına düşen ortalama metastatik lenf nodu sayısı

	<b>Toplam Lenf Nodu</b>			<b>Pozitif Lenf Nodu</b> (ortalama)
	Pelvik	Paraaortik	İnguinal	
<b>Endometriyum</b>	418	159	-	0,48
<b>Over</b>	308	111	-	4,7
<b>Serviks</b>	24	4	-	0,5
<b>Vulva</b>	-	-	48	1

PET-BT görüntüleri incelendiğinde metastaz için şüpheli veya pozitif lenf nodu bildirilmeyen 23 (%46), en az bir şüpheli veya pozitif lenf nodu bildirilen 27 (%54) olguya rastlandı. PET-BT'nin hasta bazlı duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk değerleri sırasıyla %82,6 , %62,9 , %65,5 , %80,9 ve %72 olarak hesaplandı.

Nod bazlı analize göre toplam 1072 lenf nodu üzerinde PET-BT'nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk değerleri sırasıyla %52,4 , %96,6 , %62,7 , %94,9 ve %90,4 olarak hesaplandı.

Toplam 750 adet pelvik lenf nodu üzerinde yapılan nod bazlı analize göre PET-BT'nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk değerleri sırasıyla %50, %97,1 , %60, %94,4 ve %93,3 olarak hesaplandı.

Paraaortik lenf nodlarına bakıldığında toplam 274 lenf nodu üzerinde PET-BT'nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk değerleri sırasıyla %51,2 , %96,5, %56,4 , %92,2, %90,5 olarak hesaplandı. Nod ve hasta bazlı analizler tablo 7'de sunuldu.

Tablo 7: PET-BT'nin hasta bazlı ve nod bazlı tanısal değer analizi

	<b>Duyarlılık</b> (%) <b>oran</b>	<b>Özgüllük</b> (%) <b>oran</b>	<b>PPD</b> (%) <b>oran</b>	<b>NPD</b> (%) <b>oran</b>	<b>Doğruluk</b> (%) <b>oran</b>
<b>Tüm Hastalar</b> (n=50)	82,6 (19/23)	62,9 (17/27)	65,5 (19/29)	80,9 (17/27)	72 (36/50)
<b>Tüm Nodlar</b> (n=1072)	52,4 (54/103)	96,6 (916/948)	62,7 (54/86)	94,9 (916/965)	90,4 (970/1072)
<b>Pelvik Nodlar</b> (n=750)	50 (30/60)	97,1 (670/690)	60 (30/50)	95,7 (670/700)	93,3 (700/750)
<b>Paraaortik Nodlar</b> (n=274)	51,2 (21/41)	96,5 (226/234)	56,4 (22/39)	92,2 (226/245)	90,5 (248/274)
<b>İnguinal Nodlar</b> (n=48)	75 (3/4)	95,4 (42/44)	60 (3/5)	97,6 (42/43)	93,7 (45/48)

PET-BT’de şüpheli veya pozitif olarak bildirilen lenf nodlarının ortalama SUVmax değerleri histolojik karşılıkları bağlamında gerçek pozitif ve yalancı pozitif olmalarına ve eksize edildikleri bölge bağlamında pelvik ve paraaortik olarak gruplandırılarak birbiriyle kıyaslandı. Buna göre ortalama SUVmax, gerçek pozitif nodlar için pelvik grupta  $4,8 \pm 4,2$ , paraaortik grupta  $3,9 \pm 2,8$  olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,09$ ). Yalancı pozitif nodlar için ortalama SUVmax sırasıyla  $4,3 \pm 3,9$  ve  $4,1 \pm 3,4$  olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,21$ ). Gerçek pozitif ve yalancı pozitif nodların pelvik ve paraaortik gruplar içindeki kıyaslanmasında, her iki alt grupta hesaplanan farkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ( $p$  değerleri sırasıyla=0,12 ve 0,2). Ortalama SUVmax değerlerinin pozitiflik ve eksize edildikleri alanlara göre kıyaslaması tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8: Ortalama SUVmax değerlerinin gerçek ve yanlış pozitif nodlarla pelvik ve paraaortik alanlara göre karşılaştırılması

	<b>Pelvik SUVmax (ortalama <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Paraaortik SUVmax (ortalama <math>\pm</math> SD)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Gerçek Pozitif Nodlar</b>	4,8 $\pm$ 4,2	3,9 $\pm$ 2,8	0,09
<b>Yalancı Pozitif Nodlar</b>	4,3 $\pm$ 3,9	4,1 $\pm$ 3,4	0,21
<b>p değeri</b>	0,12	0,2	

## 5. TARTIŞMA

Jinekolojik kanserlerde lenf nodu metastazı evreyi, prognozu, sağkalımı, adjuvan tedavi gerekliliğini ve rekürrens riskini doğrudan etkileyerek tedavi ve takipte belirleyici rol almaktadır. Bu kapsamda lenf nodu metastazlarının non-invazif yöntemlerle tedavi öncesi dönemde saptanabilmesi oldukça önem kazanmaktadır. PET-BT, <sup>18</sup>F-FDG adlı farmasötik kullanılarak tümör dokusunun metabolik hızı ve glikoz kullanımını yansıtarak fonksiyonel görüntülemesini sağlayan bir teknik olmasına bağlı olarak diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak malign dokunun tanısı için belirli bir kütleyle ihtiyaç duymamaktadır (56).

PET-BT'nin lenf nodu metastazındaki tanısal etkinliği ve etkinliğine etki eden faktörlerden boyut ve lokalizasyonla ilgili özellikle endometriyum ve serviks kanseriyle ilgili yapılmış pekçok çalışma yapılmıştır (42,57). Bizim çalışmamızda lokalizasyon ve etkinlik arasındaki bağlantı incelendi. Doğruluk oranı baz alındığında çalışmamızda PET-BT'nin pelvik, paraaortik ve inguinal bölgedeki doğruluk oranları sırasıyla şöyledir; %93,3 , %90,5 ve %93,7. Değerlerin birbiriyle hemen hemen idantifik oluşu dikkate değerdir. Özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer altbaşlıklarında da sonuçlar aynıdır. Duyarlılık baz alındığında pelvik ve paraaortik bölgede sağlanan benzer oranlardan farklı olarak inguinal bölgede, %75 olan duyarlılık oranı pelvik nodlarda %50, paraaortik nodlarda %51,2 olarak hesaplandı. Bu durumun olası açıklaması PET-BT'nin teorik çalışma prensibiyle uyumludur. Buna göre inguinal nodların daha yüzeyde oluşu, komşu organların fizyolojik aktivitelerine dayalı artefaktlardan daha az etkilenmesiyle sonuçlanacaktır. Ek olarak inguinal nodların eksize edildiği vulva kanserli olguların VKİ'lerinin düşük olması da duyarlılığa olumlu yönde katkı sağlayacaktır, zira obezite PET-BT'nin değerlendirme sürecine olumsuz yönde katkı sağlamaktadır (58).

PET-BT, kansere spesifik bir tarayıcı değildir. Yanlış pozitifliğin başlıca sebepleri benign tümörler (myom, fonksiyonel over kistleri vb.), enfeksiyon ve enflamasyon varlığı veya fizyolojik uptake'in hatalı yorumlanmasıdır. Kadın pelvisinde bulunan overler, uterus, barsak ve mesanenin yoğun fizyolojik aktif organlar olması bu bağlamda pelvisteki lenfatik metastazların yorumlanmasını BT kullanılarak elde edilen füzyon görüntülere rağmen güçleştirir ve yorumlayan klinisyen için öğrenme eğrisi zorunluluğu doğurur (59). Çalışmamızda 1072 lenf nodu arasında 32

yanlış pozitif lenf nodu saptandı, yanlış pozitifliğin etki ettiği özgüllük oranı %96,6 bulundu. Kitajima ve ark. endometriyum kanserinde 40 olgu üzerinde pelvik ve paraaortik nodları değerlendirdiği çalışmada elde ettiği %99'luk özgüllük oranı ile verilerimiz uyumludur. Ancak aynı çalışmada 1484 toplam lenf nodu incelenmiş, 60 metastatik lenf noduna karşılık 5 yanlış pozitif lenf nodu bildirilmiştir. Çalışmamızda tanısal heterojenite bulunmasının, özellikle over kanserli olgularda saptanan yoğun mezenterik implantların değerlendirmeyi zorlaştırarak bu duruma etki ettiğini düşünüyoruz.

PET-BT'nin nodal değerlendirilmedeki özgüllüğü, HES 2018 bildirisi ve takip eden LION çalışmaları sonrası özellikle epitelyal over kanseri tedavisinin biçimlendirmesinde oldukça önem kazanmış; görüntüleme bulgularına göre lenfadenektomiden kaçınmanın sağkalımı etkilemeyeceği sonucu, tüm odağı görüntüleme yöntemlerine çekmiştir (60,61). Çalışmamızda epitelyal over kanserli olgulara ait 419 lenf nodunun 86'sında metastaz saptandı, yanlış negatif nod sayısı 44 ve özgüllük %95 olarak hesaplandı. 2012 yılında yayımlanan bir metaanalizde bildirilen %96 özgüllük oranıyla bulgularımız örtüşmektedir (62). Aynı metaanalizde duyarlılık oranı %76 olarak bildirilmiş olup duyarlılık ve özgüllük arasındaki derin fark over kanseri başta olmak üzere jinekolojik kanserlerde PET-BT'nin önemli bir diğer dezavantajını öne çıkmaktadır. Yanlış negatif nodların istenen düzeyden fazla oluşu duyarlılığı azaltmaktadır. Bu durumun olası açıklaması PET-BT'nin uzamsal çözünürlüğünün kısıtlı olması nedeniyle özellikle 5mm'nin altındaki pozitif nodlarla mikrometastazların atlanabildiğinde yatmaktadır. Çalışmamızda lenf nodu boyutu ile PET-BT etkinliğini kıyaslayan analiz yapılmamakla birlikte literatürdeki yayınların bir kısmında bu duruma ışık tutulmuştur (63,64). Over kanseri özelinde bakıldığında çalışmamızda yanlış negatiflik oranı %11,9 bulundu ve çalışma kohortunda upfront, interval ve sekonder sitoredüksiyon cerrahilerinin hepsi mevcuttu. Bu oran, benzer dizaynla yapılan 22 olguyla yürütülen bir çalışmada %3 (65), 63 olguyla yapılan bir başkasında %47 (66) olarak bildirilmiştir.

Yanlış negatifliğe katkı sağlayan diğer major handikap lenf nodunda nekroz varlığı olup özellikle vulva kanserli olguların inguinal nodlarında karşımıza çıkabilmektedir ve bu durum inflamasyona bağlı geliştiğinde tam tersine gelişen yanlış pozitiflikten de sorumlu olabilmektedir. 2001 yılında 16 vulva kanserli hasta üzerinde yapılan pilot çalışmada bu duruma atıfta bulunulmuş, 1 olguda bu sebeple yanlış negatiflik olduğu açıklanmıştır (55). Bizim serimizde de 44 negatif nod içinde sadece

1 yanlış pozitif inguinal nod saptandı ancak histolojik incelemede detaya rastlanmadı. Öte yandan özellikle rekürrens nedeniyle lenf disseksiyonu uygulanan serviks ve over kanserli olgulara ait yalancı negatif saptadığımız 4 lenf noduna ait nekroz varlığı atfedilen bulguyu destekler niteliktedir. Nekrozun temel nedeninin geçirilmiş radyoterapi ve mükerrer kemoterapiler olduğu düşünüldüğünde özellikle bu özellikleri taşıyan olguların PET-BT incelemelerinde sonuçlara dikkatle yaklaşılmalıdır.

Serviks kanseri evrelemesine FIGO'nun 2019 yılında yaptığı güncellemede (67) lenf nodu metastazının dahil edilmesiyle birlikte ESGO/ESTRO/ESP kılavuzlarında lenf nodlarının değerlendirilmesinin klinik muayene, görüntüleme ve histolojiden oluşan multimodal yöntemle multidisipliner bir ortamda tartışılarak yapılması önerilmiştir (68). NCCN Guidelines Version 4.2019' ta B kanıt düzeyi verilerek lokal ileri (evre II-IV) serviks kanserinde özellikle nodal değerlendirme için PET-BT önerilmiş, erken evredeyse sadece düşünülebileceği bildirilmiştir. Lokal ileri evrede yapılan yayınları derleyen bir makalede yanlış pozitifliğin %6 ve %85, yanlış negatifliğin %20'ye kadar olduğu bildirilmiştir (69). Çalışmamız, kliniğimizin pratik yaklaşımının uluslararası kılavuzlarla aynı eksende olduğuna ayna tutmakta olup primer servikal kanseri olan ve erken evrede yalnızca iki olguya PET-BT görüntülemesi uygulandı. Relaps olguları çıkarıldığında kalan toplam 22 lenf nodu arasında metastatik lenf noduna, dolayısıyla yanlış negatifliğe rastlanmadı, yanlış pozitif olan 2 nod saptandı.

PET-BT'nin metabolik aktiviteye dayalı fonksiyonel görüntüleme olması doğal olarak etkinliğinin tümörün histolojik tipine bağlı olarak değişkenlik gösterip göstermeyeceği sorusunu doğurmaktadır. Bu sorunun aydınlatılması çalışmamızın özellikle her tipten jinekolojik tümörü kapsayıcı yöntemle yapılması nedeniyle önem kazanmaktadır. Serviks kanserinin skuamoz ve non-skuamoz tiplerinin FDG-uptake oranlarının non-skuamozların lehine ve farklı olduğunu bildiren bir çalışmada lojistik regresyon analizi sonucuna göre farklılığın mikrometastatik hastalık oranına yansımadağı gösterilmiştir (70). PET-BT'nin jinekolojik kanserlerin hangisinde daha efektif olduğu tartışmasına bir çalışma endometriyum (71), başka bir çalışma serviks (41) kanseri yanıtını vermekteyken, sistematik lenfadenektomi ve homojen bir kohort ile yapılan görece daha güvenilir bir seride anlamlı bir farklılık bulunmadığı sonucuna varılmıştır (64). Literatürdeki veriler eşliğinde, Grisaru ve ark. belirttiği önermeye katılıyoruz (71). Buna göre PET-BT'nin tanısal doğruluğu görüntülenen tümörün

histolojik tipinden çok yaygınlığı, lokasyonu ve sık olarak görüldüğü hasta popülasyonu ile bağıntılı olacaktır.

Çalışmamızın tüm jinekolojik kanserleri kapsamının bir başka sonucu olarak primer tümörün SUVmax'ının hesaplamaya katılmamış olmasıdır. Literatürde bu konuda primer tümörün SUVmax'ının artmasıyla lenf nodu metastazı ihtimalinin arttığını bildiren yayınlar olmakla birlikte bu ilişkiyi doğrulamayan yayınlar da mevcuttur (50, 72-74).

PET-BT'nin avantajları ve klinik çalışmalarda diğer görüntüleme yöntemlerine olan üstünlükleri nedeniyle pratikte giderek yaygın kullanımı olmakla birlikte üzerinde durulması gereken bir diğer parametre maliyet-etkinliği olacaktır. Çalışmamızda böyle bir analiz yapılmamış olmakla birlikte bir tanı testinin pozitif ve negatif prediktif değerinin hastalığın prevelansının düşmesiyle birlikte güçsüzleşeceğini biliyoruz. Bu bağlamda 2014'te lenf nodu metastazı açısından yüksek riskli endometriyum ve serviks kanserli olgularda yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı sıklığı sırasıyla %23 ve %20 olarak saptanmış ve düşük riskli hastalarda hem maliyet hem de etkinlik açısından PET-BT'nin dikkatle kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (75). Çalışmamızda 23 olgu erken (evre I ve II), 27 olgu ileri (evre III ve IV) evrede, bunların 23'ünde lenfatik metastaz mevcut olup toplam nodların içinde metastaz saptanma oranı ise %9,7 (104/1072) olarak hesaplandı.

Çalışmamızda pelvik ve paraaortik bölgelere göre yapılan nod bazlı analizde duyarlılık ve etkinlik oranları sırasıyla %50 - %97, %51 - %96 bulunmuş olup özellikle paraaortik lenf disseksiyonunun ihmal edilebileceği serviks ve endometriyum kanserleri için verileri olumlu buluyoruz. Benzer sonuçlara hasta bazlı yapılan bir analizde %50 duyarlılık (2/4 vaka), %100 özgüllük (26/26) oranlarıyla ulaşılmıştır (75).

PET-BT'nin lenf nodu metastazını saptamadaki özgüllüğünü artırmak için son yıllarda üzerinde durulan iki önemli antite vardır. İnflamatuar nodlardaki yüksek SUVmax değeri çoğu kez yanıltıcı olduğu için primer tümöre ve/veya metastaz kuşkulu nodlara eşik SUVmax değeri uygulanması çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ancak tanımlayıcı bir değer gösterilememiştir (36-38). Çalışmamızda da ortalama SUVmax değerleri hem bölgelere, hemde gerçek ve yalancı pozitif olma durumuna göre analiz edildi ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Lenfatik metastazların jinekolojik tümörlere benzer şekilde evreleme, tedavi ve takip yönetiminde oldukça ön planda olduğu meme kanserli olgularda yapılan bir çalışmada

malign nodlarda çift fazlı yapılan görüntüleme sonucunda malign hücrelerin FDG alımının zamanla artarken inflamatuvar nodlarda mononükleer yıkıma bağlı FDG alımınının zamanla düştüğü gösterilmiştir (76). Bu bulguyu teyit eden başka bir çalışmada çift fazlı ve geç fazlı görüntülemenin malign ve benign nodların ayırıcı tanısındaki etkinliği arttırdığı bildirilmiştir (77). Öte yandan bu çalışmalarda da lenf nodunun boyutu küçüldükçe tanısal doğruluğun azalmasından kaçınılamadığı vurgulanmıştır. Özgüllükle birlikte duyarlılığı da artıracığına inanılan bir diğer güncel yaklaşım FDG-PET bulgularıyla MR görüntülerinin füzyonu olup çalışmalara devam edilmektedir.

Çalışmamızın major handikapı retrospektif dizaynda yapılmış olmasıdır. Histolojik özelliklerine göre ayırlama yapılmaması PET-BT'nin teorisiyle bağdaşmakla birlikte farklı kanser türlerinin yaş grubu, VKI, predispozan faktörler gibi değişkenlere bağlı olarak özelleşmiş kohortlarda yoğunlaşması çalışmamızın görece heterojen bir havuzda yapılmasıyla sonuçlanmıştır. Öte yandan olguların histolojik tipten bağımsız olarak evreye göre dağılımları benzer niteliktedir, dolayısıyla histolojik tiplerine göre heterojen olmakla birlikte tümörün yaygınlığına göre tipler arasında homojen bir dağılım elde edildiğini düşünüyoruz. Çalışmada incelenen olgu sayısı da genel sonuçlara varabilmek için yeterli olmayabilir. Buna bağlı olarak histolojik tipleri temsil eden olgu sayısı ve metastatik nod sayısının yetersizliği, metastatik nodların bölgelere dağılımının homojen olmayışıyla sonuçlanmış ve bu durum PET-BT'nin tanısal doğruluğuna etki eden faktörlerin regresyon analizine tabi tutulmasını engellemektedir. Başlıca handikaplardan diğeri retrospektif dizaynın bir sonucu olarak lenf nodu boyutlarının pekçok olgu için yetersiz bilgi içermesi nedeniyle lenf nodu boyutu çalışmamızda analiz edilmemiştir. Bunun sonucu olarak PET-BT'nin farklı boyutlardaki lenf nodlarındaki doğruluk oranları ve SUVmax ile boyut ilişkisi çalışmamızda hesaba katılmamıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız PET-BT'nin tüm jinekolojik kanserlerin lenf nodu metastazını saptamada nod bazlı olarak; %52 duyarlılık, %96 özgüllük, %62 PPD, %95 NPD ve %90 doğruluk oranı vermektedir. Literatür verilerine benzer olarak düşük duyarlılık ve görece düşük pozitif prediktif değerlerine rağmen yüksek özgüllük, negatif prediktif değer ve doğruluk oranlarına bağlı olarak PET-BT, cerrahi öncesi dönemde lenfadenektomi gereğini ve kapsamını belirlemek için ön planda yüksek riskli ve ileri evre olgularda olmak üzere tüm jinekolojik kanserlerin yönetiminde kullanışlıdır.

Diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla yüksek maliyetli bir yöntem olması nedeniyle PET-BT, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere sağlık sistemine getireceği ekonomik yük hesaba katılarak şu an için daha kısıtlı kapsamda ve etkinliğinin daha yüksek görüldüğü hasta gruplarında kullanılmalıdır.

Jinekolojik kanserlerin tedavi algoritmalarını belirleyen kılavuzlarda kesin bir yere oturabilmesi için PET-BT ile yapılan prospektif, daha geniş ve homojen serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye’de Kanser İstatistikleri. Gültekin M, Boztaş G (Ed). T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara
2. Bachmann C, Bachmann S, Fehm T, Staebler A, Becker S, Rothmund R, Gardanis C, Grischke EM, Wallwiener D, Solomayer EF. Nodal status-its impact on prognosis in advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Feb;138(2):261–7.
3. Connelly PJ, Alberhasky RC, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium. III. Analysis of 865 cases of adenocarcinoma and adenoacanthoma. *Obstet Gynecol* 1981; 59: 569-575.
4. Jung KW, Won YJ, Oh CM, Kong HJ, Lee DH, Lee KH, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2014. *Cancer Res Treat*. 2017;49:292-305
5. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1984 Jun;63(6):825-32. PMID: 6728365.
6. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol* 2006;61(7): 545–555
7. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer: revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):222–231
8. Pano B, Sebastia C, Ripoll E, et al. Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. *Radiographics*. 2015;35:916-945
9. Park JM, Charmsangavej C, Yoshimitsu K, Herron DH, Robinson TJ, Wallace S. Pathways of nodal metastasis from pelvic tumors: CT demonstration. *RadioGraphics* 1994;14(6):1309–1321.
10. Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al. Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up—cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology* 1996;198(2):403–409
11. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980;9(1):90–98

12. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103–104.
13. Pieterse QD, Kenter GG, Gaarenstroom KN, et al. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(2):216–221.
14. Harter P, Gnauert K, Hils R, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1238–1244.
15. Debois JM. Metastases from cancers of the urogenital tract. In: *TxNxM1: the anatomy and clinics of metastatic cancer*. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002; 456–579.
16. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124(1):1–5.
17. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119(suppl 2):S90–S96
18. Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):294–299.
19. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884–889.
20. Deka P, Barmon D, Shribastava S, Kataki AC, Sharma JD, Bhattacharyya M. Prognosis of vulvar cancer with lymph node status and size of primary lesion: A survival study. *J Midlife Health*. 2014;5(1):10-13. doi:10.4103/0976-7800.127784
21. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(4):997–1003; discussion 1003–1004.
22. Origoni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992;45(3):313–316.
23. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(4):997–1003; discussion 1003–1004.

24. Eddy GL, Marks RD Jr, Miller MC 3rd, Underwood PB Jr. Primary invasive vaginal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(2):292–296; discussion 296–298.
25. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(5):891–905
26. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010;254(1):31–46
27. What are the key statistics for brain and spinal cord tumors? American Cancer Society ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)); 2005 Accessed February 2005.
28. Wahl RL. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar (2. baskı). Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (eds.). Rotatıp Ankara. 2011:1-3.
29. Shields AF. Positron emission tomography measurement of tumor metabolism and growth: its expanding role in oncology. *Mol Imaging Biol.* 2006;8(3):141-150.
30. Ruth TJ, Wolf AF. Absolute cross-section for the production of  $^{18}\text{F}$  via the  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  reaction. *Radiochimica Acta.* 1979;26:21-24.
31. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71(2):127-164.
32. Wahl RL. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar (2. baskı). Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (eds.). Rotatıp Ankara. 2011:139-168.
33. Brix G, Lechel U, Glatting G, et al. Radiation exposure of patients undergoing wholebody dual-modality  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med.* 2005;46(4):608-613.
34. Wang X, Koch S. Positron emission tomography/computed tomography potential pitfalls and artifacts. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38(4):156-169
35. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN (Eds.). Positron Emission Tomography Basic Sciences. Springer London. 2005:2-3.
36. McDermott S, Skehan SJ. Whole body imaging in the abdominal cancer patient: pitfalls of PET-CT. *Abdom Imaging.* 2010;35(1):55-69

37. Wong TZ, Jones EL, Coleman RE. Role of positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-d-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer. *Mol Imaging Biol* 2004;238:272–9
38. Roh JW, Seo SS, Lee S, et al. Role of positron emission tomography in pre-treatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic correlation study. *Eur J Cancer* 2005;41:2086–92.
39. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, 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.
40. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2006;106:914–22
41. Sironi S, Buda A, Picchio M, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006;238(January (1)):272–9.
42. Narayan K, Fisher RJ, Bernshaw D. Patterns of failure and prognostic factor analyses in locally advanced cervical cancer patients staged by positron emission tomography and treated with curative intent. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(July (5)):912–8
43. Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):529-34
44. Yen TC, Ng KK, Ma SY, Chou HH, Tsai CS, Hsueh S, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3651-8
45. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Accuracy of PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1652–8
46. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, et al. The clinical impact of [(18)F]FDG PET/CT for the management of recurrent endometrial cancer: correlation with clinical and histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1081– 8.

47. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589–95
48. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, et al. The clinical impact of [(18)F]FDG PET/CT for the management of recurrent endometrial cancer: correlation with clinical and histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1081– 8.
49. Risum S, Høgdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:5– 149
50. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1912–20.
51. Turlakov A. Peritoneal carcinomatosis: role of 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44:1407–12.
52. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T (2005) Positron emission tomography with 18F-Xuoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 10:177–181. doi:10.1007/s10147-005-0489-6
53. Bristow RE, Giuntoli II RL, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):294–30
54. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET/CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112:462–8
55. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, Mutch DG, Rader JS, Siegel BA, Herzoq TJ (2002) Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 85:179–184. doi:10.1006/gyno.2002.6605
56. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000;30:150– 85.
57. 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.

58. Uppot RN, Sahani DV, Hahn PF, Kalra MK, Saini SS, Mueller PR. Effect of obesity on image quality: fifteen-year longitudinal study for evaluation of dictated radiology reports. *Radiology*. 2006;240:435–439.
59. Subhas N, Patel PV, Pannu HK, Jacene HA, Fishman EK, Wahl R. Imaging of pelvic malignancies with in-line FDG PET-CT: case examples and common pitfalls of FDG PET. *Radiographics* 2005;25:1031–43
60. Ferron, G.; Narducci, F.; Pouget, N.; Touboul, C. [Surgery for advanced stage ovarian cancer: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled «Initial management of patients with epithelial ovarian cancer» developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2019, 47, 197–213.
61. Harter, P.; Sehouli, J.; Lorusso, D.; Reuss, A.; Vergote, I.; Marth, C.; Kim, J.-W.; Raspagliesi, F.; Lampe, B.; Aletti, G.; et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 822–832.
62. Yuan, Y.; Gu, Z.-X.; Tao, X.-F.; Liu, S.-Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur. J. Radiol.* 2012, 81, 1002–1006
63. Signorelli, M.; Guerra, L.; Pirovano, C.; Crivellaro, C.; Fruscio, R.; Buda, A.; Cuzzucrea, M.; Elisei, F.; Ceppi, L.; Messa, C. Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: A prospective study. *Gynecol. Oncol.* 2013, 131, 395–399
64. Kitajima, K.; Murakami, K.; Yamasaki, E.; Kaji, Y.; Sugimura, K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur. Radiol.* 2009, 19, 1529–1536.
65. Michielsen, K.; Vergote, I.; De Beeck, K.O.; Amant, F.; Leunen, K.; Moerman, P.; Deroose, C.; Souverijns, G.; Dymarkowski, S.; De Keyzer, F.; et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: A clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur. Radiol.* 2014, 24, 889–901.
66. Tardieu, A.; Ouldamer, L.; Margueritte, F.; Rossard, L.; Lacorre, A.; Bourdel, N.; Lades, G.; Sallée, C.; Monteil, J.; Gauthier, T. Assessment of Lymph Node Involvement with PET-CT in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. A FRANCOGYN Group Study. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 602. <https://doi.org/10.3390/jcm10040602>

67. N. Bhatla, J.S. Berek, M. Cuello Fredes, L.A. Denny, S. Grenman, K. Karunaratne, et al., Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 145(2019) 129–135, <https://doi.org/10.1002/ijgo.12749>.
68. D. Cibula, R. Potter, F. Planchamp, E. Avall-Lundqvist, D. Fischerova, C. Haie Meder, 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, *Int. J. Gynecol. Cancer* 28 (2018) 641–655, <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216>
69. Adam JA, van Diepen PR, Mom CH, Stoker J, van Eck-Smit BLF, Bipat S. [18F]FDG-PET or PET/CT in the evaluation of pelvic and para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2020 Nov;159(2):588-596. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.08.021. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32921477.
70. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC, et al. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. *Cancer* 2009;115:3548–54
71. Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, et al. (2004) The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 94: 680–684
72. Sachs S, Bilfinger TV, Komaroff E, Franceschi D (2005) Increased standardized uptake value in the primary lesion predicts nodal or distant metastases at presentation in lung cancer. *Cancer* 6:310–313
73. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW (2007) The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 110:1738–1744
74. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T, Sunagawa M (2007) The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer* 14:260– 268
75. Nogami Y, Banno K, Irie H, Iida M, Kisu I, Masugi Y, Tanaka K, Tominaga E, Okuda S, Murakami K, Aoki D. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Jan;45(1):26-34. doi: 10.1093/jjco/hyu161. Epub 2014 Nov 2. PMID: 25368102.

76. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, Mozley PD, Rossman MD, Albelda SM, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001;42:1412-7
77. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cronin V, Holbrook S. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2006;47:885-95.
78. Paño B, Sebastià C, Ripoll E, Paredes P, Salvador R, Buñesch L, Nicolau C. Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. *Radiographics*. 2015 May-Jun;35(3):916-45. doi: 10.1148/rg.2015140086. PMID: 259



